文献26

ドイツへの医療機器輸出に関する諸手続

2007 年 3 月

日本貿易振興機構（ジェトロ）

本報告書に関する問い合わせ先：
日本貿易振興機構（ジェトロ）
輸出促進課

〒107-6006 東京都港区赤坂 1-12-32
アーク森ビル 6 階
TEL：03-3582-5313
FAX：03-5572-7044

【免責条項】
ジェトロは、本報告書の記載内容に関して生じた直接的、間接的、派生的、特別の、付随的、あるいは懲罰的損害および利益の喪失については、それが契約、不法行為、無過失責任、あるいはその他の原因に基づき生じたか否かにかかわらず、一切の責任を負いません。これは、たとえ、ジェトロがかかる損害の可能性を知らされていても同様とします。

アンケート返送先　FAX　03-5572-7044

ジェトロ　輸出促進課　宛
(2007年3月現在)

● ジェトロ海外マーケティング調査報告書のご利用アンケート ●
～「ドイツへの医療機器輸出に関する諸手続き」～

本レポートをご利用頂き、誠にありがとうございました。
ジェトロの今後のサービス向上に向けて、皆様のご意見を伺いたく存じますので、アンケートにご記入下さいますようご協力お願い申し上げます。

■ 質問１：　本報告書は、ドイツ市場において医療機器を流通させる為に必要な諸手続きを照会し、日本企業の皆様が海外に輸出する際の参考資料になることを目的に作成いたしましたが、どの程度満足されましたか？（○をひとつ）

４：満足　　３：まあ満足　　２：やや不満　　１：不満

■ 質問２：　上記のように判断された理由、またその他本報告書に関するご感想をご記入下さい。

■ 質問３：その他、ジェトロへの今後のご希望等がございましたら、ご記入願います。

お名前（ふりがな）		会社・団体名	
部署		役職	
住所			
TEL		FAX	
e-mail		http://	

★今後、お客様のご関心のあると思われるジェトロおよび関係機関の各種事業、各種アンケート調査等のご案内の可否につき、該当欄に✔をご記入願います

＜ 送付可 ☐　　☐不可 ＞

★ ご記入頂いたお客様の情報は適切に管理し、ジェトロのサービス向上のために利用します。
お客様の個人情報保護管理者：輸出促進課長　TEL:03-3582-5313

★ ご協力ありがとうございました。

日本貿易振興機構(ジェトロ)輸出促進課　〒107-6006　東京都港区赤坂1-12-32　アーク森ビル6階
Eメール：EXA@jetro.go.jp
ウェブ：http://www.jetro.go.jp/jetro/activities/export/

はじめに

ドイツの連邦医療技術連合会によれば、ドイツ医療機器市場の市場規模は 2004 年の場合 200 億ユーロと、欧州医療市場中では最大であり、米国、日本に次いで世界第 3 位である。医療部門の世界市場規模は 1840 億ユーロで、2010 年までの同年間成長率は 4.5%と予測されており、その市場性は高いといえる。

ドイツの医療機器市場への参入に際しては、日本との認証手続の相違や、安全規格や治験制度および諸手続に対しての情報も不可欠であり、ジェトロでは、ドイツ市場における医療機器の認可と流通の法的基盤や、医療機器の流通開始に必要な手続きの概要などについて取りまとめた。

本報告書が、今後ドイツへの進出を検討する医療機器関係企業への参考となれば幸いである。

2007 年 3 月
日本貿易振興機構（ジェトロ）

目　次

図　目次

表　目次

1．医療機器の認可と流通の法的基盤

1.1.　医療機器法

医療機器の認可と流通に関する規則は、『医療機器に関する法律（以下医療機器法）』(MPG: Gesetz über Medizinprodukte)　に定められている。医療機器法は 1994 年 8 月に施行された。最近の改訂は 2002 年 8 月である。

同法は、能動型埋め込み式機器に関する EU 指令(Active Implantable Medical Devices, AIMD) 90/385/EEC、医療機器に関する EU 指令(Medical Devices Directive, MDD) 93/42/EEC、およびインヴィトロ（体外）診断機器に関する EU 指令(In-Vitro Diagnostic Medical Devices, IVDD) 98/79/EC をドイツの国内法として整備したものである。内容は、以下の 2 つの部分で構成される。

- 製品を流通システムに載せることから使用開始に至るまで、製造者が必要とする全ての過程を規定する欧州法の部分
- 欧州枠組み条件に準じる市場の監視を規定し、国内の特別事情を実現に移す国内法の部分

医療機器法は、欧州経済地域 (EEA)内における医療機器製品の自由な流通に関する規則を定め、それにより医療機器の安全性、適性、性能の保証を図り、かつ患者、使用者及びその他の第三者に必要な防護を図り、その健康に配慮する (同法第 1 条 1 号)法規である。ドイツで取得された認可は欧州経済地域全域において有効であり、また医療機器の認証手続は EU 各国で概ね一律である。

医療機器法（ドイツ語）ページ：http://bundesrecht.juris.de/mpg/

1.2.　医療機器の定義

医療機器とは、その機能を介して、①疾病の認識・予防・監視・治療・軽減、②負傷もしくは障害の認識・監視・治療・軽減、③身体構造の、または生理機能の検査、代替もしくは変更、④または妊娠調節の目的で人間に対して使われ、薬理的もしくは免疫学的に作用する手段を用いずに人体の内外でその主要効果を発揮する、単独または相互に接続する器具、装置、素材、その他の物体」である。医療機器が機能するために必要なソフトウェアもこれに含まれる。（医療機器法第 3 条 1 項）。

この定義により、医療機器は医薬品のような他の製品グループから明確に区別される。もっとも、医療機器が、医薬品とみなされる素材を含むこともありうる。だがその場合、その医薬品は、例えば薬剤をコーティングした薬剤溶出性ステントのように、当該医療機器の主目的とする機能を単に補佐するだけのものでなければならない。

2. 医療機器の流通開始に必要な手続の概要

医療機器をドイツ（および欧州連合経済地域）の市場で流通させるにあたっては、以下の二つの手続が必要である。

1. 医療機器の認証 (CE マーク取得)
2. 所轄州官庁(州)への医療機器流通開始届出

医療機器の認証は、医療機器がドイツ国内および欧州連合経済地域で流通するための安全性、適性、性能に関する基準を満たしていることを保証するものであり、同地域内での自由な流通の前提条件である。

さらに、州の所轄官庁への流通開始届出により、医療機器の流通開始後は、その監督下に置かれることになる。

本章では、上記の両手続の概要を示し、次章以降で各手続の詳細をまとめる。

2.1. 医療機器の認証 ー CEマークの取得

医療機器の認証は CE マークの取得をもって行われる。CE マークの取得、ドイツおよび他の欧州連合経済地域で医療機器を流通させるための前提条件である。

1998 年 6 月 14 日以降、ドイツおよび欧州連合（EU）内では「CE マーク」を付した製品のみが、医療機器としての流通と利用を認められている。CE とは「Conformité Europeen」の略であり、CE マークは、当該医療機器が、同種の製品に関する欧州整合規格(harmonisierte europäische Normen)に適合しており、医療機器法 (MPG)および 1.1.項で挙げた医療機器に関する EU 指令 93/42/EEC、90/385/EEC、98/79/EC に準じて安全性、適性、性能に対する基本的要項を満たしていることを示す標識である。自社の医療機器に CE マークを貼付することで、製造者は当該製品が必要な基準を全て満たしていることを表明でき、当該製品を欧州経済地域全域で流通させることが可能になる。

CE マーク取得は大半の医療機器の場合、医薬品医療機器連邦研究所（BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte）の指定を受けた指定機関(Benannte Stelle)において EC 適合性評価手続(Konformitätsbewertungsverfahren)を済ませることにより行われる。指定機関により認証された医療機器には、CE マークと共に当該指定機関の 4 桁の認識番号が付される。(指定機関の詳細は 3.1.へ　EC 適合性評価手続の詳細は 3.5.へ)

CEマークの詳細はEU医療機器指令(MDD) 93/42/EEC付則Ⅰ～Ⅹ（英文）を参照：
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML

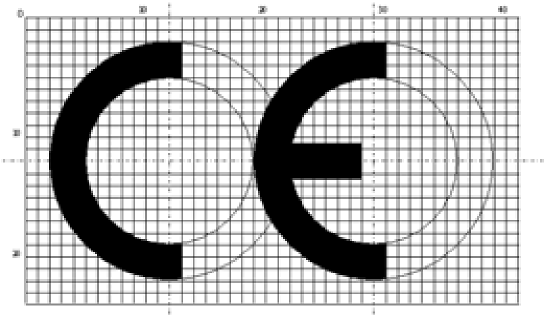


図 1：CE マークの寸法比率

出典：欧州委員会ホームページ http://ec.europa.eu/enterprise/faq/ce-mark.htm

CE マークは可能な限り、製品に直接にもしくは滅菌済みの包装材に貼付し、また取扱説明書、梱包ケースに表示しなければならない。マークの縦長は 5mm 以上、寸法比率は図 1 の通り決められている。

適合性評価手続の際に、EC 適合宣言書(Konformitätserklärung)を提出しなければならない。EC 適合宣言書は、当該医療機器が EU 指令の定める要求事項を満たしている旨を記した文書である。製品説明の記載とともに、技術仕様書、製造業者名、適用規格の一覧表の添付が求められる。（技術文書は 3.2.へ　EC 適合宣言は 3.4.へ）

医療機器は、一般医療機器に関する EU 指令 93/42/EEC の付則Ⅸに準じて等級分類されており(Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ)、そのうち、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲに属する製品と、Ⅰのうちで滅菌の必要な製品のみが、指定機関において EC 適合性評価手続を通して認証される。

滅菌を必要としない等級Ⅰの製品に関しては、製造者自らが、EU 指令 93/42/EEC の付則Ⅶに準じて適合性評価を行い、指定機関の認識番号の伴わない CE マークのみを製品に貼付する。(等級分類の詳細は 3.3.へ)

2.2.　流通責任者による所轄官庁（州）への届出

CE マークを取得した医療機器をドイツ国内および欧州連合経済地域で流通させるには、流通責任者が自らの事業拠点のある州の所轄州官庁に届け出ねばならない(医療機器法第 25 条)。（詳細は 4.へ）この届出により、医療機器は所轄州官庁の監督下に置かれる。

流通責任者とは、医療機器が初めて流通する際に、医療機器の設計、製造、包装、商標について、自らの名においてその責任を負う者であり、製造者、製造者が指定した代理人、または輸入業者である(医療機器法第 5 条)。流通責任者は、届出後も官庁から当該医療機器について照会がある場合に対応しなければならない。（流通責任者については 2.3.へ）

届出はドイツ医療資料情報機構 (DIMDI: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information)のホームページ（www.dimdi.de）に掲載の指定書式を用いてオンラインで行

う（医療機器法第 33 条）。届出に際して手数料は発生しない。このオンラインシステムは医療機器分野の文書管理中央システムであり、医療機器情報システム(DIMDI, Deutsches Informationssystem Medizinprodukte)と呼ばれる。届出受理後２～３週間以内に、DIMDIデータバンクから申請者宛てに所轄州官庁の認可通達が届く。認可を得た医療機器は、欧州市場で流通可能となる。（届出の詳細は 4.へ）

また、届出時に、医療機器の流通責任者は、医療機器の保守受託人(Sicherheitsbeauftragte)を指名しなければならない。医療機器保守受託人は、自然科学・技術・医療専門分野の職業経験を有し、当該医療機器に関して生じた問題事例報告の収集・評価と官庁への届出、ならびに必要な対策の推進にあたる（医療機器保守受託人については 7.2.へ）。

2.3. 製造者と流通責任者、およびEU経済地域以外に事業拠点を持つ製造者

ドイツ（および欧州連合経済地域）において流通する医療機器には、包装上の表示、取扱説明書、その他の製品に関する書類に、製品の流通に関する責任者の氏名と所在地の記載が必要である。

医療機器法第 3 条では、『製造者』を、｢医療機器が初めて流通する際に、医療機器の設計、製造、包装、商標について、自らの名においてその責任を負う者｣であると規定している。ここでは、製造者とは、欧州経済地域で営業する者で、製品に対する責任者であればよく、必ずしも製品自体の製造者とは限らない。医療機器を流通システムに投入する責任者であり、小売業者、輸入業者、もしくはオリジナル製品を自身のロゴマークとブランド名で販売するライセンス取得者であってもよい。

欧州経済地域外に事業拠点を持つ製造業者は、『委任代理人(Bevollmächtigte)』を流通責任者として指名することができる。委任代理人は欧州経済地域に拠点を持ち、製造業者の名の下に法的責任を肩代わりし、所轄州官庁からの照会に対応する。この場合は、本来の外国の製造業者は引き続き製造業者として表記される（医療機器法第 3 条）。

委任代理人が製品の流通開始届出を行う際には、当該医療機器に関する必要書類を適切な期間内、通常 5 週間以内に受け取れることを証明しなければならない。この証明は、当該内容を記した製造業者の書面か、もしくはその他契約書類をもって行われる。

ヨーロッパ外の製造業者が委任代理人の指名を望まない場合は、その製品を輸入者の自己の責任において市場で販売することができる。この場合、輸入者が医療機器法で定める製造者となり、製品にも製造者としてその名前が明記される。この場合は、輸入者が必要な全書類を現地において保管しなくてはならない。

3. EC 適合性手続の詳細(CE マークの取得)

医療機器の認証手続は、EC **適合性評価手続**と呼ばれる。製造者は、EC 適合性評価手続を通して、製品が医療機器法および欧州整合規格の要求事項を満たしていることを示さなければならない。その結果、製造者に CE マーク貼付の権利が認められ、ドイツにおける流通と利用が可能となる。EC 適合性評価手続は、製品の危険度に準じて様々なタイプに分類されており、それに応じて手続費用も異なる。

医師の処方に従い、名前を指定した特定の患者に合わせて個別に仕上げる(量産品でない)特別仕様の製品には、EC 適合性評価を行う必要はない。

欧州の他の国で行われている官庁による医療機器認可手続はドイツでは実施されておらず、認証は次項で述べる指定機関(Benannte Stelle)により行われる。

3.1. 指定機関

医療機器の認証は、大半の製品の場合、指定機関(Benannte Stelle)を通して行われる。指定機関とは、EU 指令付則（1.1 参照）に準拠し、公的な認可･監督手続を実施する認証機関である。指定機関は、ドイツ連邦保険・健康省の連邦上級官庁である医薬品医療機器連邦研究所（BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte）の指定を受け、欧州委員会に登録されている(医療機器法第 37 条 1 項)。ドイツの指定機関は、ほとんどが民間機関である。欧州連合加盟国の指定機関による認証は、欧州経済地域(EEA)全域で有効である。

これらの指定機関は、様々な製品分野に特化されている。自社の特定製品の認証が可能か否かについては、各機関に照会することが望ましい。各指定機関とも、認識番号を有し、認証された製品には CE マークと共にその指定機関の 4 桁の認識番号が付される。

表 1：ドイツの指定機関一覧

認識番号	指定機関名／所在地、Tel.　Fax、E-mail、URL	取り扱い製品
0481	ECM 欧州医療機器認証有限会社 ECM Zertifizierungsgesellschaft für Medizinprodukte in Europa mbH Eifelstraße 1c 52068 Aachen Tel: +49-241-501034 Fax: +49-241-501038 E-Mail :ecm@medi-online.com www.medi-online.com/ECM/	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器 - 非能動型機器：付則Ⅱ,Ⅴ、Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う製品（インプラント創傷処置用器具、医用消費財、歯科器具、特殊部品と素材等） - 付則Ⅲ、Ⅳに基づく EC 適合性評価を行う製品（埋め込み式カテーテル、経口カテーテル、脊髄カテーテル、包帯、創傷被覆材等） - EU 指令 2003/32/EC で規定する機器（動物組織利用医療製品） - 付則ⅡとⅤに基づく EC 適合性評価を行う製品で、素材が欧州医薬品品質規則の TSE 適性認証を得ているもの
0633	Berlin Cert ベルリン工科大学医療機器試験・認証機関有限会社	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器：

	Berlin Cert Prüf- und Zertifizierungsstelle für Medizinprodukte GmbH an der Technischen Universität Berlin Dovestraße 6 10587 Berlin Tel: +49-30-31425111 Fax: +49-30-31423719 E-Mail :info@berlincert.de www.berlincert.de	- 能動型医療機器：付則III、IVに基づく EC 適合性評価を行う全製品。ただし、結石破砕機器、超音波・レーザー利用外科機器、MRI、レーザー治療機器、イオン照射治療、イオン放射造影装置は除く
0535	EUROCAT 認証・試験機関有限会社 EUROCAT Institute for Certification and Testing GmbH Wittichstraße 2 64295 Darmstadt Tel: +49-6151-500350 Fax: +49-6151-5003550 E-Mail :info@eurocat.de www.eurocat.de	医療機器に関する EU 指令(MDD) 90/385/EEC に準拠する機器： - 能動型埋め込み式機器：付則 2、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則 II, V、VIに基づく EC 適合性評価を行う製品（インプラント、創傷処置用器具、歯科器具、特殊部品と素材）。等級IIIは除く。 - 能動型機器：付則 II～VIに基づく EC 適合性評価を行う全製品。ただし、加圧療法機器を除く。 体外診断機器に関する EU 指令(IVDD) 98/79/EC に準拠する機器： - 付則 II リスト B に基づく製品 - 付則IV3、5、付則VII3、4 に基づく EC 適合性評価を行う血糖値測定、比較、コントロール素材 - 付則IV3、5、付則VII3、4 に基づく EC 適合性評価を行う(病院などで)自家利用の製品
0432	MPA NRW ノルトライン=ヴェストファーレン材料試験局 MPA NRW Materialprüfungsamt Nordrhein-Westfalen Marsbruchstraße 186 44287 Dortmund Tel: +49-231-4502324 Fax: +49-231-4502501 E-Mail :info@mpanrw.de www.mpanrw.de/	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 能動型機器：付則 II、V、VIに基づく EC 適合性評価を行う聴覚計、補聴器
0044	テュフ(技術監査協会)・ノルト・ツァート有限会社 TÜV NORD CERT GmbH Langemarckstraße 20 45141 Essen Tel: +49-201-8253455 Fax: +49-201-8253243 E-Mail :medical@tuev-nord.de www.rwtuev-at.de	医療機器に関する EU 指令(MDD) 90/385/EEC に準拠する機器： - 能動型埋め込み式機器：付則 2、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則 II～VIに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 能動型機器：付則 II～VIに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則 II と V に基づく EC 適合性評価を行う、EU 指令 2003/32/EC（動

		物組織利用医療製品）で規定する機器
0297	DQS ドイツ認証・管理システム有限会社 DQS GmbH Deutsche Gesellschaft zur Zertifizierung von Managementsystemen August-Schanz-Straße 21 60433 Frankfurt am Main Tel: +49-69-954270 Fax: +49-69-95427111 E-Mail :medical.devices@dqs.de www.dqs.de/futuretense_cs/dqs/static/index.html	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則Ⅱ、Ⅴに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則Ⅱ とⅤに基づく EC 適合性評価を行う、EU 指令 2003/32/EC で規定する機器（動物組織利用医療製品）
0482	MEDCERT 医療認証・試験有限会社 MEDCERT Zertifizierungs- und Prüfungsgesellschaft für die Medizin GmbH Vorsetzen 35 20459 Hamburg Tel: +49-40-369517982 Fax: +49-40-369517983 E-Mail :info@medcert.de www.medcert.de	医療機器に関する EU 指令(MDD) 90/385/EEC に準拠する機器： - 能動型埋め込み式機器：付則 2、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品。ただしイオン照射療法機器、CT・血管造影用機器を除く - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則Ⅱ とⅤに基づく EC 適合性評価を行う、EU 指令 2003/32/EC で規定する機器（動物組織利用医療製品）
0494	SLG 試験・認証有限会社 SLG Prüf- und Zertifizierungs GmbH Burgstädter Straße 20 09232 Hartmannsdorf Tel: +49-3722-73230 Fax: +49-3722-732399 E-Mail :slg@slg-pruef-zert.de www.slg-pruef-zert.de	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品。ただし、加圧療法機器を除く。
0118	テューリンゲン計測・計量検定所 Landesamt für Mess- und Eichwesen Thüringen Unterpörlitzer Straße 2 98693 Ilmenau Tel: +49-3677-8500 Fax: +49-3677-850400 E-Mail :certif-thueringen@lmet.de www.lmet.de -	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う、有計測機能医療機器（医療用温度計、医療用注射器、トノメータ、非能動型血圧計、容量・流量計測器、バイタル機能特定用機器、秤） - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う機器（バイタルパラメータの特定と監視用機器、医療用秤、トノメータ、非イオン放射画像診断、非イオン照射の放射線療法機器と透熱療法機器（外科用レーザー治療機器を除く）、刺激療法機器）
0197	テュフ(技術監査協会)・ラインラント製品安全有限会社 TÜV Rheinland Product Safety GmbH Am Grauen Stein 51105 Köln Tel: +49-1803-112112 Fax: +49-1803-000169	医療機器に関する EU 指令(MDD) 90/385/EEC に準拠する機器： - 能動型埋め込み式機器：付則 2、5、6 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器：

	E-Mail :medical-products@de.tuv.com www.de.tuv.com/de/produkte_leistungen/produkte/index.html -	- 非能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う医療機器 - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品。 - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則ⅡとⅤに基づく EC 適合性評価を行う、EU 指令 2003/32/EC で規定する機器（動物組織利用医療製品） 体外診断機器に関する EU 指令(IVDD) 98/79/EC に準拠する機器： - 付則Ⅱリスト A に基づく製品 - 付則Ⅳ3、4、5、6、付則Ⅴ、Ⅶ3、4、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 付則Ⅳ3、5、付則Ⅶ3、5、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 付則Ⅲ6、Ⅳ3、5、付則Ⅶ3、5、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う全製品
0123	テュフ(技術監査協会)・ズート製品サービス有限会社、医療機器認証 TÜV SÜD Product Service GmbH Zertifizierung Medizinprodukte Ridlerstraße 65 80339 München Tel: +49-89-50084477 Fax: +49-89-50084327 E-Mail :info@tuev-sued.de www.tuev-sued.de	医療機器に関する EU 指令(MDD) 90/385/EEC に準拠する機器： - 能動型埋め込み式機器：付則 2、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う医療機器 - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則ⅡとⅤに基づく EC 適合性評価を行う、EU 指令 2000/70/EC で規定する機器、および 2001/104/EC（EU 指令 MDD 93/42/EEC の変更）で規定する機器（ヒト血液またはプラスマを含む医療製品） - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則ⅡとⅤに基づく EC 適合性評価を行う、EU 指 2003/32/EC で規定する機器（動物組織利用医療製品） 体外診断機器に関する EU 指令(IVDD) 98/79/EC に準拠する機器： - 付則Ⅱリスト A に則る製品：付則Ⅳ3、4、5、6、付則Ⅴ、Ⅶ3、4、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 付則Ⅱリスト B に則る製品：付則Ⅳ3、5、付則Ⅶ3、5、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 - (病院などで)自家使用のための製品：付則Ⅲ6、Ⅳ3、5、付則Ⅶ3、5、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う全製品
1275	LGA InterCert 認証有限会社、環境鑑定機関 LGA InterCert Zertifizierungsgesellschaft mbH, Umweltgutachterorganisation Tillystraße 2	医療機器に関する EU 指令(MDD) 90/385/EEC に準拠する機器： - 能動型埋め込み式機器：付則 2、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器：

	90431 Nürnberg Tel: +49-911-6554161 Fax: +49-911-6554170 E-Mail :lga@lga.de www.lga.de -	- 非能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う医療機器 - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則ⅡとⅤに基づく EC 適合性評価を行う、EU 指令 2003/32/EC で規定する機器（動物組織利用医療製品） 体外診断機器に関する EU 指令(IVDD) 98/79/EC に準拠する機器： - 付則Ⅱリスト B に則る製品：付則Ⅳ3、5、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う血糖特定、比較、コントロールのための製品 - 自家使用のための製品：付則Ⅲ6、Ⅳ3、5、付則Ⅶ3、5、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う全製品
0366	VDE 電気電子情報技術連合会 VDE 検査認証研究所 VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e.V. VDE Prüf- und Zertifizierungsinstitut Merianstraße 28 63069 Offenbach am Main Tel: +49-69-8306228 Fax: +49-69-8306855 E-Mail :vde-institut@vde.com www.vde.com/vde	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品。ただし高温透熱機器、医療機器用ソフトウエアは除く。
0124	DEKRA 認証有限会社 DEKRA Certification GmbH Handwerkstraße 15 70565 Stuttgart Tel: +49-711-78612566 Fax: +49-711-78612615 E-Mail :info@dekra-certification.com www.dekra.de/its -	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う医療機器 - 付則Ⅲ、Ⅳに基づく EC 適合性評価を行うコンドーム - 能動型機器：付則Ⅱ、Ⅴ、Ⅵに基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 能動型機器：付則Ⅲ、Ⅳに基づく EC 適合性評価を行う全製品。ただし人工呼吸器、酸素療法機器、麻酔吸入器、イオン照射放射線療法機器、眼科用機器、滅菌用機器、リハビリ用機器、能動型義肢・義手をのぞく。 - EU 指令(MDD) 93/42/EEC 付則ⅡとⅤに基づく EC 適合性評価を行う、EU 指令 2003/32/EC で規定する機器（動物組織利用医療製品） 体外診断機器に関する EU 指令(IVDD) 98/79/EC に準拠する機器： - 付則Ⅱリスト B に則る製品：付則Ⅳ3、5、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う血糖特定、比較、コントロールのための製品 - (病院などで)自家使用のための製品：付則Ⅲ6、Ⅳ3、5、付則Ⅶ3、5、Ⅶ3、4 に基づく EC 適合性評価を行う全製品
0483	mdc 医療機器認証有限会社 mdc medical device certification GmbH	医療機器に関する EU 指令(MDD) 93/42/EEC に準拠する機器： - 非能動型機器：付則Ⅱ～Ⅵに基づく EC 適合性

	Kriegerstraße 6 70191 Stuttgart Tel: +49-711-2535970 Fax: +49-711-25359710 E-Mail :mdc@mdc-ce.de www.mdc-ce.de	評価を行う医療機器 - 付則III、IVに基づく EC 適合性評価を行うコンドーム - 能動型機器：付則II（No4 を除く）、V、VIに基づく EC 適合性評価を行う製品（バイタルパラメータの監視および特定用機器、点滴機器、人工呼吸器、酸素療法機器、外科用機器、イオン照射および非イオン照射画像診断機器、イオン照射および非イオン照射放射線療法機器、眼科用機器、刺激療法機器、歯科用機器、患者移送用装置、リハビリ用機器、能動型義肢・義手。ただし加圧療法機器、結石破砕機器、体外型心臓ペースメーカー、除細動器を除く） 体外診断機器に関する EU 指令(IVDD) 98/79/EC に準拠する機器： - 付則II リスト A に則る製品：付則IV3、4、5、6、付則VII3、4、5 に基づく EC 適合性評価を行う全製品 - 付則II リスト B に則る製品：付則IV3、5、VII3、4 に基づく EC 適合性評価を行う血糖特定、比較、コントロールのための製品 - 自家使用のための製品：付則III6、IV3、5、付則VII3、5、VII3、4 に基づく EC 適合性評価を行う全製品

出典：ドイツ医療機器情報システム（DIMDI: Deutcshes Infromationssystem Medizinprodukte）

http://www.dimdi.de/static/de/mpg/adress/benannte-stellen/bs-akt.htm

表 1 のうち、テュフ(技術監査協会)・ラインラント（0197）とテュフ・ズート（0123）が以下のとおり日本に進出し、医療機器認証に関する包括的サービスを提供している。

テュフ・ラインランド ジャパン株式会社
新横浜本社

〒222-0033
横浜市港北区新横浜 3-19-5 新横浜第二センタービル
045-470-1850 (TEL)
045-473-5221 (FAX)
ホームページ：http://www.tuv.com/jp/index.html
医療機器認証に関するサイト：http://www.tuv.com/jp/medical_products.html

同社は、大阪にもラボとオフィス、　広島、九州、沖縄にオフィスを有する。

テュフ・ズードジャパン株式会社

〒160-0023
東京都新宿区西新宿 4 丁目 15 番 3 号　住友不動産西新宿公園 3 号館 7F
TEL: (03)-3372-4821（代）
FAX: (03)-3372-4163（代）

問い合わせは：
Tel：03-3372-4849 (部門直通)
Fax：03-3372-4122
E-mail：mhs@tuv-sud.jp
ホームページ：http://www.tuv-sud.jp/
医療機器に関する総合サービスのサイト：http://www.tuv-sud.jp/mhs/index.html

同社は大阪に関西本部、川崎市に東京試験所を有する。

3.2. 技術文書の作成

製造者は、EC 適合性評価手続に際して技術文書を作成しなければならない。技術文書は、EU 指令が医療機器に求める要求事項が遵守されていることを示す書類である。危険性の少ない製品に関しては技術記録の提出は不要であるが、製品の耐用期間中、最低でも最終製品製造から 5 年間は、監督官庁の監査に備えて技術文書を保管しておかなければならない。製造業者が欧州経済地域を拠点としない場合は、委任代理人もしくは欧州経済地域に拠点を置く他の製品責任者（例：輸入業者）に、監査に備えての技術文書保管義務がある。

技術文書に必須の項目は以下の通りである。

- 製品の一般説明
- 製品・部品・部品の組合せ・回路等の図面と製作図
- 図面・製品の機能に関する解説
- リスク分析の結果
- 適用規格の一覧表
- 試験、計算等の結果、試験報告
- 臨床の評価、場合によってはそのデータ
- EU 指令の要求事項を満たすために実施した解決策の説明
- 重要な参考文献、学術調査の結果
- 取扱説明書
- 必要に応じて、適用した品質管理システムに関する文書

技術文書に関する詳細は、EU勧告「技術文書」(Technical Documentation, NB-MED/2.5.1/Rec5)英語）に記されている。www.meddev.info/_documents/R2_5_1-5_rev4.pdf

3.3. 医療機器の等級分類

医療機器は、一般医療機器に関する EU 指令 93/42/EEC の付則IXに準じて、製品使用の際に発生し得る危険度に応じて、製品等級 I、IIa、IIb、III（最大の危険度）に分類される。この製品等級により適合性評価手続の種類が異なるため、製造業者は、適切な手続を選択する前にまず等級分類を行う。ただし、インヴィトロ(体外)診断用機器と能動型埋め込み式医療機器は、この等級分類に含まれない。

表 2：EU 指令 93/42/EEC 付則 IX による危険度等級の分類基準

侵襲性	- 非侵襲 - 人体開口部からの侵襲、例：口腔、聴覚器官 - 外科的侵襲 - 埋め込み型
人体との接触時間	- 一時的：60 分未満 - 短期間：30 日未満、もしくは断続的 - 長期間：30 日以上
人体での適用場所	- 生命機能に障らない - 中心循環系 - 中枢神経系
エネルギー源の利用	- 能動型製品（電気・エンジンを動力とする） - 非能動型製品

表 2 の危険度等級の分類基準に準じて以下の等級が定められている。例示した機器は、その種の機器が当該等級に分類される頻度が多いことを示したものであり、あくまでも目安に過ぎない。類似の機能を有する機器が別の等級に分類されることもある[1]。

等級I：滅菌指定、計測機能ともなし

潜在的危険が少なく、人体との接触がわずかで長時間に渡らない（使用時間 1 時間未満）。非侵襲型の製品

例：メガネのフレームや歩行用の杖など。

等級I：滅菌指定、または／及び計測機能つき

危険性は低いが滅菌指定のあるもの、もしくは計測機能を備えたもの。大半が非侵襲型。例：聴診器、外科用器具(複数回使用)、臍帯クリップ、体温計、血圧計、カニューレ（複数回使用）、など。

指定機関は、殺菌もしくは計測機能に関して検査をする必要がある。

等級IIａ

中程度の危険性。製品使用は短期間（30 日以下）、もしくは同じ製品を繰り返し断続的に使用。侵襲度の大きくない製品。外科的に設けられた開口部での短期間の使用。

例：カニューレ(使い捨て)、カテーテル、心電計（IIｂに分類されるものもある）、多くの診断用機器(大半の内視鏡など)、一部の点滴ポンプ(インシュリン用)、輸血用機器、外科用器具(1 回のみ使用)、外科用縫合素材、注射器、補聴器、消毒用具、手術用手袋等。

[1] 例えば、内視鏡は、人体のどの部分に挿入されるかにより、異なる等級に分類される。一般には等級IIだが、中枢神経系に使用の場合は等級IIIである。

等級IIｂ

人体の全組織に影響を与える中程度の危険性、30 日以上の長期に渡って使用。

例：患者モニター、非侵襲型避妊器具、体外型除細動器、レントゲン装置、コンタクトレンズ、レーザー機器、人工呼吸器、保育器、人工透析器、一部の点滴ポンプ（経静脈栄養、経管栄養）、長期使用の呼吸装置、心電計（IIａに分類されるものもある）、カテーテル(30 日以上継続使用)、インプラント（中枢神経系や中枢循環器系以外に使用）[2]、結石破砕機器、等。

等級III

人体の生体機能を侵害しかねないため、危険性が特に大。心臓・循環系・神経系に直接使用の製品。

例：埋め込み式心臓ペースメーカー、非能動型埋め込み式医療機器（中枢神経系や中枢循環器系に使用するステント、人工血管、人工心臓弁など）、硬膜外カテーテル等中枢神経系や中枢循環器系に挿入のカテーテル、内視鏡（中枢神経系や中枢循環器系に使用）、外科用縫合素材（吸収性のもの、また吸収性でなくとも中枢神経系や中枢循環器系に使用のもの）。

EU 医療機器等級分類ガイドライン(MEDDEV 2.4/1 Rev.8 Guidelines for the classification of medical devices)中には、医療機器の等級分類に関する詳細が記されている。

第 1 部：http://www.meddev.info/_documents/2_2_4-1part1_07-2001.pdf

第 2 部： http://www.meddev.info/_documents/2_2_4-1part2_07-2001.pdf.

3.4.　EC 適合性評価手続に採用される検査と管理システムの種類

EU 指令ではその付則において、危険度等級に応じ EC 適合性評価のための様々なモジュールを定めている。潜在的な危険が高い製品に関しては、製造業者に品質管理システム（QM システム）と呼ばれる適切な品質保証システム（QS システム）の導入を求めている。指定機関は、EC 適合性評価手続の一環として品質管理システム(QM)の監査を行い、その品質管理システムが EU 指令の要求事項を満たすにふさわしいかどうかを評価する。また、製造業者には、その品質管理システムがどのような EU 指令要求事項に基づき、いかなる対策が盛り込まれているかについての詳細な説明が求められる。説明の基本的内容は、管理システムの戦略、行動指示書、手引き、プログラム、計画等が記載された品質管理システム文書からなっている。

以下の検査もしくは品質管理システムが、EC 適合性評価手続に適用される。EU 指令 93/42/EEC の付則IXにおける等級（3.3 参照）に応じて、組み合わせて用いられる（3.5 参照）。

[2] ただし、乳房インプラントは等級III。また、肩・腰・膝部インプラントは、等級IIIへの昇格を予定（EU指令 2005/50/ECに基づき）

(1)EC適合宣言（EU指令 93/42EEC付則VII）

EC 適合宣言書と技術文書のみが必要である。製造業者は自己の責任において、その製品が EU 指令の要求事項に適っていることを、EC 適合宣言書を作成して保証する。また技術文書を作成する。その後 CE マークを貼付することができる。この手続は危険度の最も低い等級の製品にのみ適用できる。

EC適合宣言の見本は、指定機関mdc医療機器認証有限会社(表 1) のホームページ(英語版)からダウンロードできる。 http://www.mdc-ce.de/doc_01.htm

(2)ECサンプル検査（EU指令 93/42EEC付則III）

指定機関が、製品の設計図の審査とそれに加えて一つもしくは複数の代表的な製品（すなわちサンプル）の検査を行う。サンプル検査は常に EU 指令の他の付則と組み合わせて行わなければならない。

(3)EC検査（EU指令 93/42EEC付則IV）

全製品もしくは全製品中から無作為抽出した製品が EU 指令の要求事項に適っているかどうかを、指定機関が検査する。危険度の高い等級では、合わせてサンプル検査の実施も必要となる。

(4)製造品質保証（EU指令 93/42EEC付則V）

製造業者は、原料調達から製品の最終検査までの全製造工程の品質保証システムを導入する。この品質保証システムにより、製品と技術文書の一致が保証されなければならない。危険度の高い等級の場合、本手続とサンプル検査を組み合わせて、製品とサンプル検査のサンプルが一致するという保証が必要である。この品質保証システムには ISO 9002、EN 46002、ISO 13488 等の規格が対応する。

(5)製品品質保証（EU指令 93/42EEC付則VI）

製造業者は製品の最終検査のみを対象範囲とする品質保証システムを導入する。この品質保証システムでは、製品と技術文書の一致が保証されなければならない。危険度の高い等級では本手続とサンプル検査を組み合わせて、製品とサンプル検査のサンプルが一致するという保証が必要である。この品質保証システムには ISO 9003 と EN 46003 の規格が対応する。

(6)完全品質保証システム（EU指令 93/42EEC付則II）

製造業者は、製品開発から最終検査までを監視する総合的な品質管理システムを導入する。指定機関は技術文書と設計データを検査する。個々の製品の検査は必要でない。規格としては、ISO 9001、EN 46001、ISO 13485 が適用できる。

3.5. EC 適合性評価手続

3.4.で上げたモジュールは、EU 指令 93/42/EEC の付則IXによる医療機器の等級に対応して、以下のよう EC 適合性評価手続が行われる。

本項で『付則』と記す場合は、すべて医療機器に関する EU 指令 93/42EEC の付則を示す。

等級I（滅菌指定も計測機能もなし）

認証には付則 VII に準じた EC 適合性評価手続（3.4.(1)）で十分である。この場合、手続はいわば自己認証に等しい。責任者は EC 適合宣言書と合わせて、必ず技術文書を作成し監査の際に開示できるようにしておく。

危険度等級がこれより高い場合は、以下に示すように指定機関の審査が必要となる。

等級I（滅菌指定、または／及び計測機能つき）

付則 VII に準じ EC 適合性評価手続（3.4.(1)）を実施する。さらに殺菌または計測機能に関する要求事項のみに限定して、以下 3 種類の手続のうち１つを行う必要がある。

- 付則 IV に則る EC 検査。指定機関は、全製品もしくは無作為抽出の製品が技術文書と一致しているかどうかを検査（3.4.(3)）
- 付則 V に則る製造品質保証。指定機関は品質保証システムを監督、監査する。品質保証システムにより製品と技術文書との一致が保証されるため、製品の検査はしない。（3.4.(4)）
- 付則 VI に則る製品品質保証。上記と同様、指定機関は品質保証システムを監督し、監査（3.4.(5)）

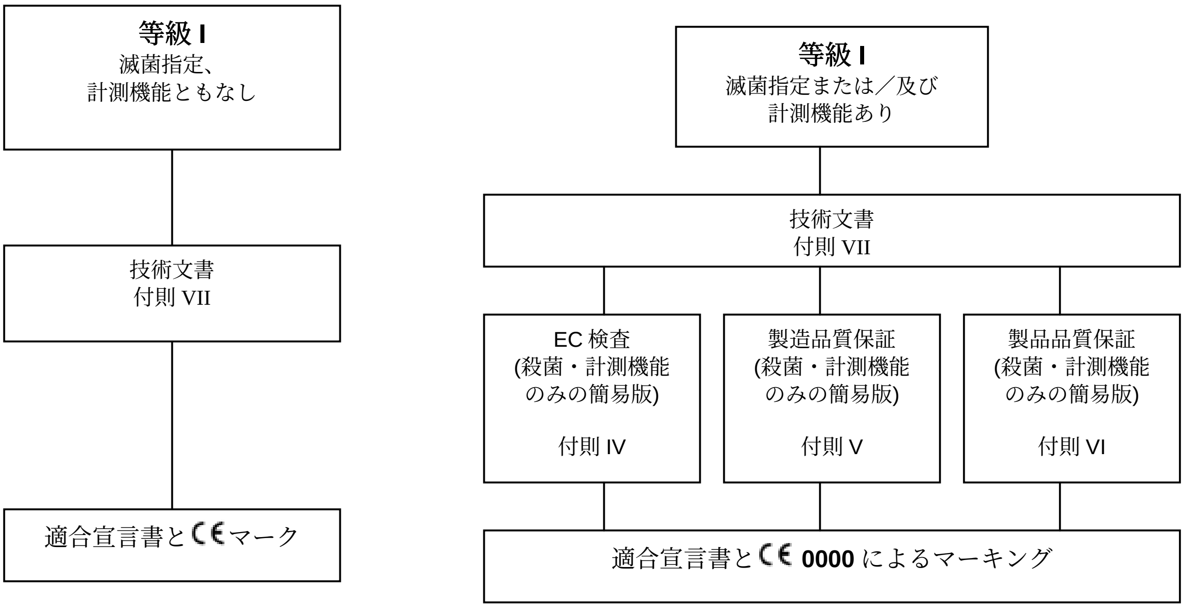


図 2：等級Ｉの医療機器に関する EC 適合性手続評価

等級IIａ

付則 VII に則る適合性評価手続（3.4.(1)）と合わせて、さらに以下の手続のうちいずれか一つを実施する。

- 付則 IV による EC 検査（3.4.(3)）

- 付則Ｖによる製造品質保証（3.4.(4)）
- 付則 VI による製品品質保証（3.4.(5)）

指定機関は上記の追加手続において、製品もしくは品質保証システムの要求事項が技術文書と一致するかどうかを検査する。

付則II（3.4.(6)）に準じて完全品質保証システム（製品設計検査なしの簡易版）[3]を導入して、それを指定機関に監査、監視させるという選択肢もある。この場合は付則VIIに則る適合性評価手続（3.4.(1)）の追加は不要である。

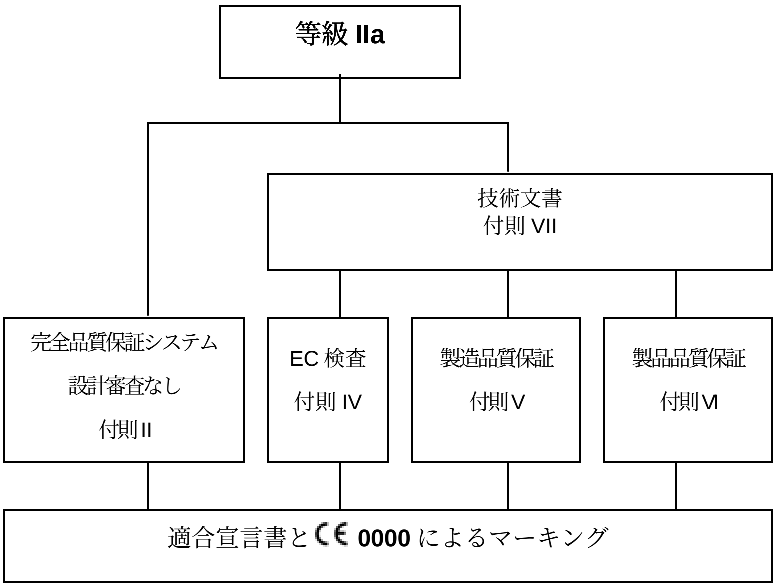


図 3：等級Ⅱa の医療機器に関する EC 適合性評価

<u>等級IIｂ</u>

EC サンプル検査（3.4.(2)）を実施する。指定機関は、代表的なサンプルと EU 指令要求事項の一致を確認する必要がある。サンプル検査と合わせて、等級 IIａの製品と同様に、以下の手続のうち一つを実施しなければならない。

- 付則 IV による EC 検査（3.4.(3)）
- 付則Ｖによる製造品質保証（3.4.(4)）
- 付則 VI による製品品質保証（3.4.(5)）

---

[3]人体の生体機能を侵害しかねないため、危険性が特に大きい等級IIIの医療機器は、製造過程で発生し得る瑕疵を可能な限り早期に察知する必要がある。したがって、この等級では指定機関が完全品質保証システムの枠内で設計審査を行い、危険の早期認識と防止を図る。それより危険度の低い機器の場合は、簡略化した品質保証システムでよい。

指定機関は上記 3 種の追加手続において、製品あるいは品質保証システムの要求事項がサンプル検査で使用されたサンプルと一致するかどうかを検査する。

製造業者はこの等級においても、付則 II（3.4.(6)）に則る完全品質保証システム（設計審査の伴わない簡易版）を導入し、指定機関に監査、監視させることができる。

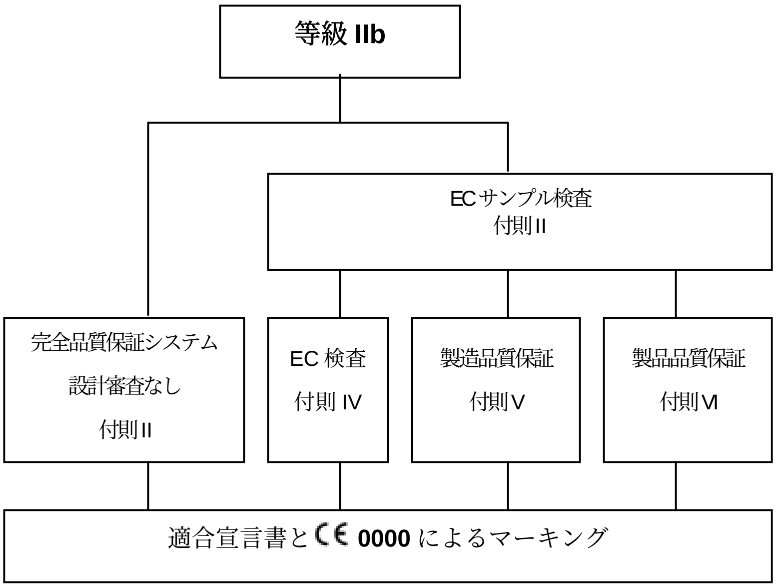


図 4：等級Ⅱb の医療機器に関する EC 適合性評価

<u>等級III</u>

付則 II に準じて完全品質保証（3.4.(6)）を実施する。これは指定機関が、製造開始に先立ってあらかじめ製品の設計文書を審査することを意味する。

EC サンプル検査（3.4.(2)）と合わせて、以下の両手続のうち一つを実施するという選択肢もある。

- 付則 IV に則る EC 検査（3.4.(3)）
- 付則 V に則る製造品質保証（3.4.(4)）

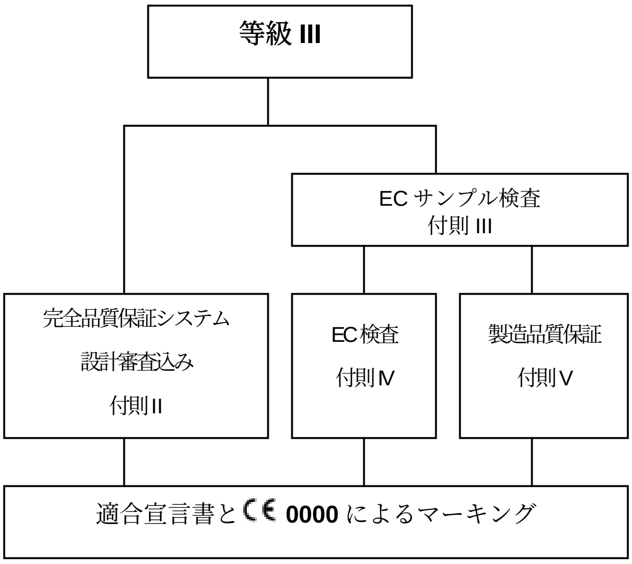


図 5：等級Ⅲの医療機器に関する EC 適合性評価

図 6 に、テュフ(技術監査協会)・ズート・アカデミー有限会社の作成した EC 適合性手続の概観を、参考までに示す。

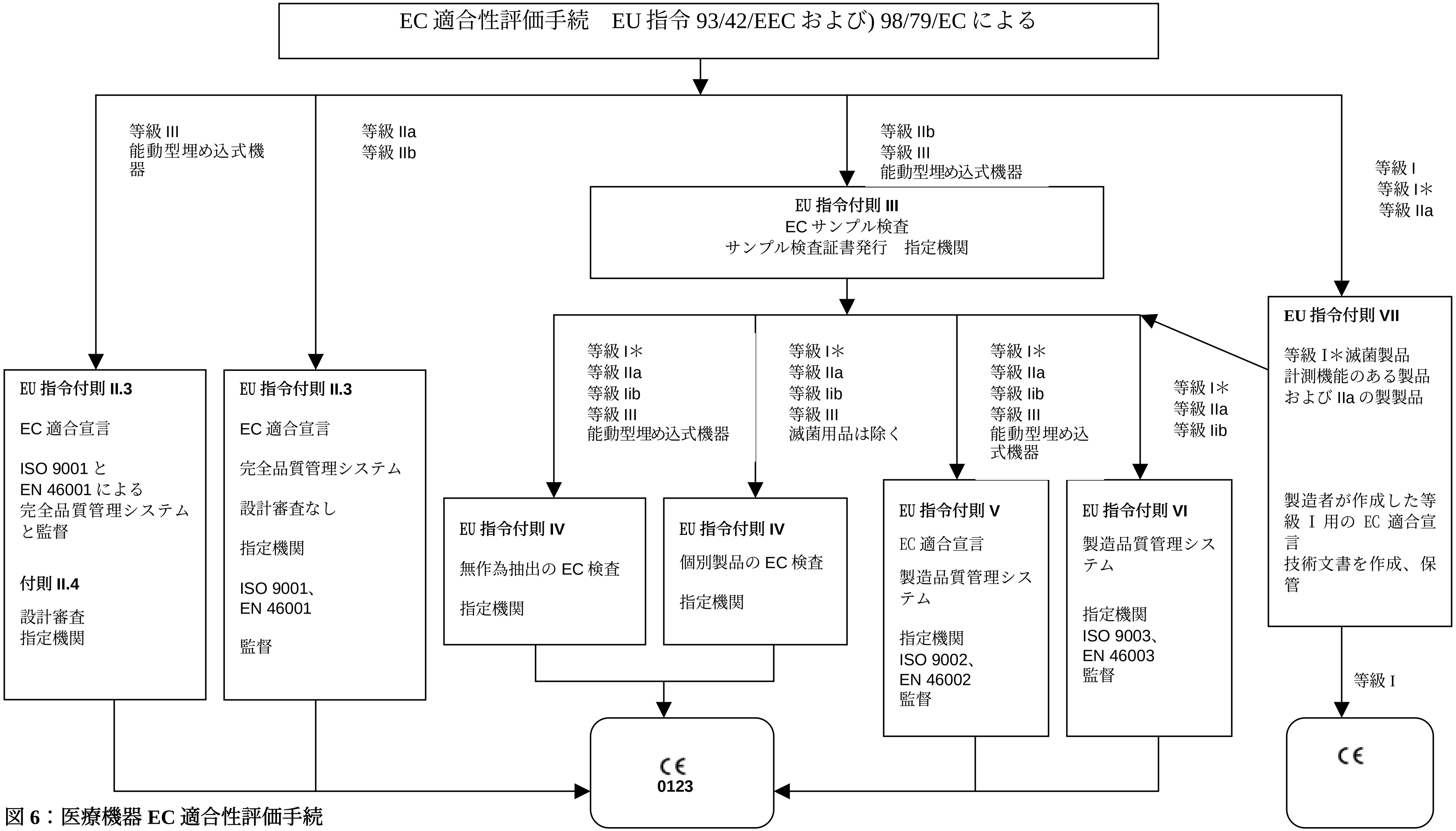


図 6：医療機器 EC 適合性評価手続

出典： テュフ(技術監査協会)・ズート・アカデミー有限会社(TÜV SÜD Akademie GmbH)　http://193.30.192.77/medtech/doku/Kon_akd_deutsch.pdf

適合性評価手続の終了後、製品への CE マーク貼付が可能になる。指定機関による適合性評価手続を経た医療機器には、CE マークと合わせて 4 桁の指定機関認識番号が表示される。

滅菌指定も計測機能もない等級 I の製品に対しては、付則 VII に準じた EC 適合性評価手続（3.4.(1)）のみを実施するため、CE マークのみが添付され、指定機関認識番号はつかない。

指定機関の発行する認証書の有効期間は 5 年である。5 年経過後は、申請によりさらに 5 年の延長が可能である。延長の条件は、製品製造の際の条件（例：基礎を成す規格など）がどう変化したかに左右される。製品の危険度が高いほど、延長のための再検査は早い時期に行われる。ただし再検査は初回の認証に比べれば、通常は小規模で済む。

3.6.　指定機関で行われる認証手続とその手順

等級 I のうちで滅菌指定または／及び計測機能のある機器、等級 IIａ、等級 IIｂ、等級 III に属する医療機器、および能動型埋め込み式機器と大半のインヴィトロ(体外)診断機器に関する整合性評価手続は、指定機関が行う。

指定機関が手続を行わないのは次のものである。

- 等級 I で滅菌指定がなく計測機能もないもの
- 特別注文による製品
- 臨床試験用の製品
- システムおよび処置用ユニット
- インヴィトロ（体外）診断機器に関する EU 指令(IVDD) 98/79/EC 第 9 条第１項でグループ１に属し、付則Ⅲに該当するインヴィトロ(体外)診断機器

図７に、指定機関（表 1）のうち、mdc 医療機器認証有限会社とベルリン・ツァートの両指定機関の事例を参考にして、指定機関が関わる認証プロセスの概要を示す。

ただし、認証プロセスの厳密なフローは事例ごとに異なる。臨床検査等の検査実施前に検査の計画と方法について指定機関と打ち合わせし、その取り決めに従いデータ評価を行うことが望ましい。製造業者が認証手続以前に既に質の高い検査を実施した場合には、その検査内容を認証手続に取り入れることができる。

欧州委員会は認証手順に関する様々な文書を手引書として公開している。主要文書は www.meddev.info に掲載されている。

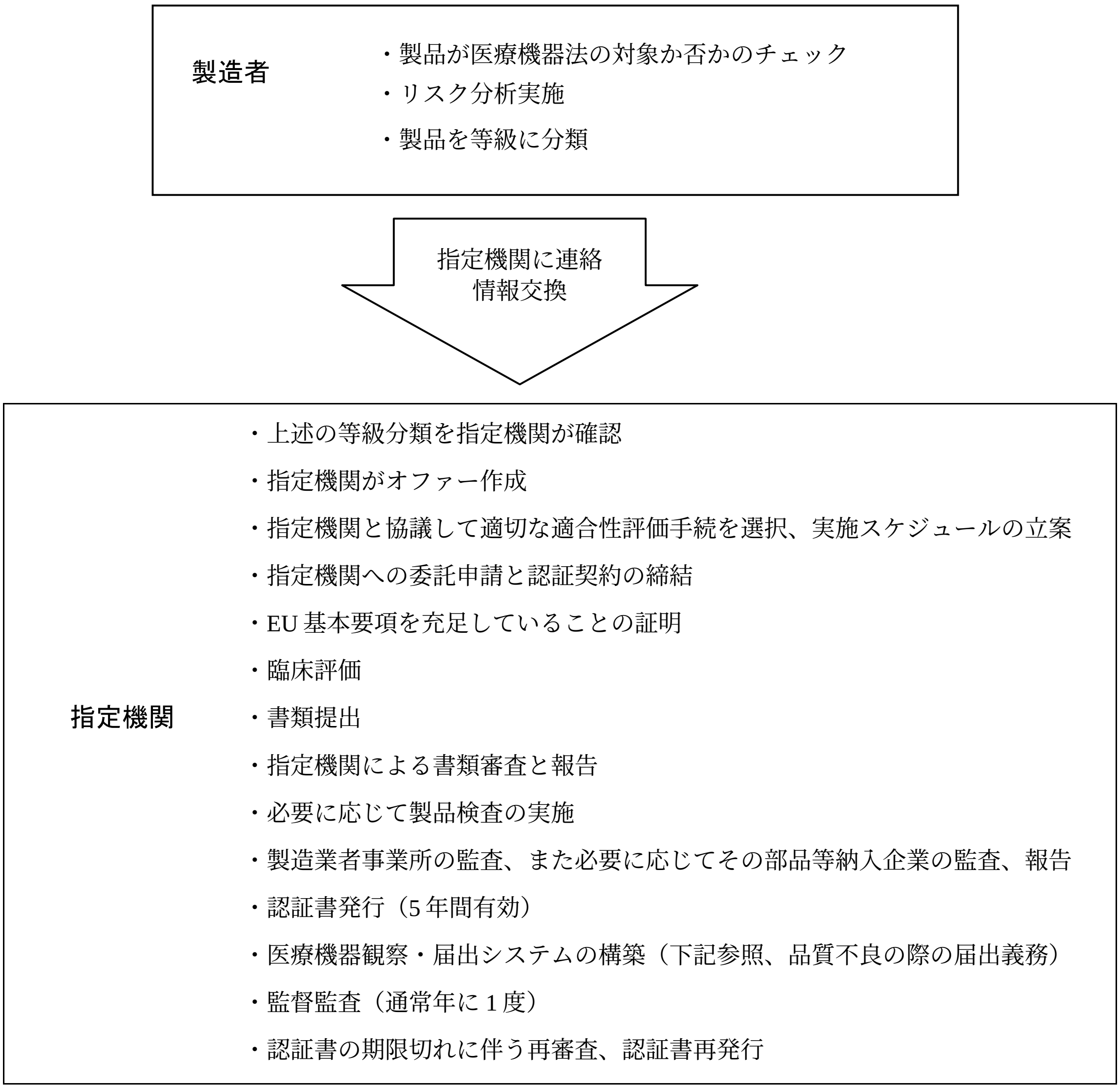


図 7：指定機関がかかわる医療機器認証のプロセス

3.7. 臨床評価と臨床試験

医療機器はすべて、認証手続の一環として臨床評価を受けなければならない。危険性の低い等級Ｉの製品の場合も、監督官庁の監査に備えて作成する技術文書の一部として、臨床評価データが必要である。臨床評価は医療機器法第 19 条および EU 指令 93/42/EEC 付則 X に則り行われる。医療機器の臨床面での性能、つまり意図する用途への適合性、望ましくない副作用の評価、便益・リスク分析がその際必要とされる。

臨床評価とは、以下の内容のものである。

- 主要な関連学術文献のまとめ、ならびにそれに対する批判的評価の報告書
- 評価対象となる製品もしくはそれと比肩しうる製品の市場における経験
- 製品の臨床試験結果、もしくは他の医療機器に関する公表済みの臨床研究で、その医療機器が評価対象の製品と比肩しうるものであることを製造者が証明できるもの

臨床評価の手法としては、臨床試験および学術文献分析がある。臨床評価に際して、臨床試験は常に必要なわけではない。学術文献についての分析、そして当該医療機器とその相応の使用法に関する最新の学術水準に関する分析のみで充分な場合もある。なお製造者は、臨床評価と臨床試験が EU の要求基準に基づくものであることを示さねばならない。

文献分析以外にさらに臨床試験が必要かどうかの判断は、専門文献中に記された製品に関するデータが十分なものであるかどうか、また製品の危険度がどの程度であるかによる。埋め込み型医療機器と等級IIIの機器では臨床試験は一般的であり、また侵襲型、等級IIの長期使用機器にも臨床試験が頻繁に行われる。

ドイツで臨床試験を行う場合は、被験者に発生し得る危険性に対して、国籍を問わず、一人当たり最低 500,000 ユーロの保険契約締結が義務付けられている。

ドイツで行われる臨床試験の場合、申請者ならびに審査機関は、試験開始の少なくとも 60 日前までに州の所轄官庁に届け出ねばならない。その際も、申請はドイツ医療機器情報システム(DIMDI)上で行われる。所轄州官庁は下記のリンクで検索可能である。参考までにバイエルン州の所轄州官庁を挙げておく（表 3）。同州やバーデン・ヴュルテンブルク州等幾つかの州では、能動型機器と非能動型機器の所轄州官庁が異なるが、ベルリン州、ブランデンブルク州等多くの州は、同一官庁が全種類の機器を扱っている。

所轄州官庁一覧：http://www.dimdi.de/static/de/mpg/adress/behoerden/klifo-liste.htm

企業は定期的に臨床評価を行い、製品の最新水準を維持するとともに、市場での経験を、利用者からのクレーム分析等を含めて評価する必要がある。

表 3：バイエルン州の臨床試験申請官庁

コード	所轄州官庁	能動型医療機器	非能動型医療機器	能動型体外診断用機器	非能動型体外診断用機器	所在地／連絡先
DE/CA126	バイエルン州保健・食品安全庁 Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittel-sicherheit	○		○		Pfarrstraße 3 80538 München Tel: +49-89-21840 Fax: +49-89-2184297 E-Mail :poststelle@lfas.bayern.de
DE/CA61	オーバーバイエルン行政府 Regierung von Oberbayern		○		○	Maximilianstraße 39 80534 München Tel: +49-89-21760 Fax: +49-89-21762914 E-Mail: medizinprodukteanzeigeverfahren@reg-ob.bayern.de
DE/CA62	ニーダーバイエルン行政府 Regierung von Niederbayern		○		○	Regierungsplatz 540 84028 Landshut Tel: +49-871-80801 Fax: +49-871-8081002 E-Mail :poststelle@reg-nb.bayern.de
DE/CA63	オーバーファルツ行政府 Regierung Oberpfalz		○		○	Emmeramsplatz 8 93047 Regensburg

						Tel: +49-941-56800 Fax: +49-941-5680699 E-Mail :poststelle@reg-opf.bayern.de
DE/CA64	オーバーフランケン行政府 Regierung von Oberfranken		○		○	Ludwigstraße 20 95444 Bayreuth Tel: +49-921-6062229 Fax: +49-921-6062280 E-Mail :poststelle@reg-ofr.bayern.de
DE/CA65	ミッテルバイエルン行政府 Regierung von Mittelfranken		○		○	Promenade 27 91522 Ansbach Tel: +49-981-530 Fax: +49-981-531206 E-Mail :poststelle@reg-mfr.bayern.de
DE/CA66	ウンターフランケン行政府 Regierung von Unterfranken		○		○	Peterplatz 9 97070 Würzburg Tel: +49-931-38000 Fax: +49-931-3802222 E-Mail :pharmazie@reg-ufr.bayern.de
DE/CA67	シュヴァーベン行政府 Regierung von Schwaben		○		○	Fronhof 10 86152 Augsburg Tel: +49-821-32701 Fax: +49-821-3272289 E-Mail :poststelle@reg-schw.bayern.de

出典：http://www.dimdi.de/static/de/mpg/adress/behoerden/klifo-liste.htm

さらに、連邦薬剤・医療製品研究所(BfArM)に登録されており、不偏不党の各分野の代表で構成される倫理委員会の同意が必要である。

外国で実施された臨床試験の結果は、それが ISO 規格を満たしており、試験結果の詳しい報告が付されているのであるならば、通常は問題なく認められる。製品検査が EU 域外で実施された場合には、製造者は、その際の医療機器の使われ方ならびに無作為抽出で選ばれた患者が、機器が EU 内で使用される際の使われ方および対象患者層と比肩しうるものであることを示さねばならない。

EU指令の付則 X には、臨床評価に関する基本的な指針がまとめて記されている。英語版は http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML

また、EUガイドライン「臨床データの評価 ― 製造者と公認機関用の手引き」(MEDDEV 2.7.1 Evaluation of Clinical Data – A Guide for Manufacturerers and Notified Bodies)は、医療機器の認証の際に、臨床評価と臨床試験報告のどの点にウエイトが置かれるかを詳細に記しており、臨床評価に関して大変参考になる。http://www.meddev.info/_documents/2_7.pdf.

表 4 に、臨床試験の代行機関・企業の例を挙げる。

表 4：臨床試験の代行機関の例

機関名、所在地	住所、電話・ファックス、E-mail、URL
アマンテック ノルトライン＝ヴェストファーレン州 ミュンスター市 (フランクフルトとベルリンにも事務所あり)	Amantec Technologiehof Mendelstr. 11 48149 Münster Tel.:+49 (0)251 9801490 Fax: +49(0) 251 9801491 E-Mail :gabriele.hartwig@amantec.de www.amantec.de
エムデーテー・メディカルデヴァイス・テスティング有限会社 バイエルン州 オクセンハウゼン市	mdt medical device testing GmbH Grenzenstr. 13 88416 Ochsenhausen Tel.: +49 (0) 7352 9114 0 E-Mail :info@mdt-gmbh.com www.mdt-gmbh.com
フライブルク大学臨床試験センター バーデン＝ヴュルテンベルク州 フライブルク市	Universitütsklinikum Freiburg ZKS-Zentrum Klinische Studien Elsässer Straße 2 79110 Freiburg Tel.: +49 (0) 761 270 7384 Fax. +49 (0) 761 270 7383 E-Mail :eva.hermann@uniklinik-freiburg.de www.uniklinik-freiburg.de/zks/live/leistungen/monitoring.html
ゲーヴェーテー・テーウーデー有限会社 ザクセン州 ケムニッツ市	GWT-TUD GmbH Chemnitzer Str. 48B 01187 Dresden Tel.: +49 (0) 351 87 34 17 20 E-Mail :contact@GWTonline.de www.gwtonline.de
ゲーツェーペー・サーヴィス ブレーメン市	GCP-Service Kurfürstenallee 35a 28211 Bremen Tel.: +49 (0) 421 43 48 658 Fax: +49 (0) 421 43 48 659 E-Mail :germany@gcp-service.com www.gcp-service.com

3.8. 認証手続における外国の規格とその証明

EU 指令の要項が守られていることを証明するには、EU 整合規格を使用することが望ましい。EU 整合規格のどれが該当するかは、製品グループにより異なり、DIN（ドイツ産業規格）、EN（欧州規格）、ISO 規格（国際標準化規格）と幅がある。

諸外国の国内規格は、基本的に医療機器法の要求事項の証明に適用できる。しかし製品に異常が認められた場合には、製造業者は EC 適合宣言書を根拠にその責任を問われることになる。その際に、EU 整合規格に基づいていることが有利に働くことはありうる。指定機関は認証手続時に、適用されている規格が EU 整合規格と比肩しうるものであるかに留意する。

EC 適合性評価手続では当該製品の過去における検査と分析も考慮される。日本からの製品検査報告書も、それが質の高いものであり、基本となっている規格が明示されている場合には､しばしば認められる。

ただし、等級III（3.3 参照）に該当する製品の EC サンプル検査については、試験およびその報告は欧州基準に準じて行われる。

流通開始の届出に際しては、国外の製造業者は、欧州における委任代理人もしくは輸入業者を、所轄州官庁からの照会に対する担当者として指名しなければならない。ただし、認証手続に際して指定機関が直接連絡を取るのは、通常は製造者（2.3 参照、輸入業者が務めることも可能）であるため、技術文書と品質保証システムの文書等はドイツ語もしくは英語で用意することが望ましい。特に、重要書類をドイツ語で作成することは製造者にとって有利であろう。報告書が複雑な内容の場合は、監査の際に当局から英語文書のドイツ語訳を求められることがありうる。

認証手続を進めるに当たっては、指定機関が直接製造者に連絡をとることが多いため、企業内に認証手続を理解した従業員がいて、指定機関に直接対応できるようにするのが最善である。日本に進出しているドイツの指定機関テュフ（技術監査協会）2 社が、医療機器認証に関して包括的なサービスを提供しているので、アドバイスを得るのも一方法である（日本のテュフの連絡先は → P.13～14）。

3.9. 認証手続にかかる費用

認証手続にかかる費用は、簡単な適合性評価手続で数千ユーロから、手間のかかる品質管理システムの監査では数万ユーロと幅が広い。費用は製品の危険度等級と企業の規模、製造プロセスの複雑さ等の条件に左右される。等級Ⅰの製品であれば、費用は 1,000～10,000 ユーロでほぼカバーできる。等級IIIのステントになるとその 2 倍から 3 倍の 20,000～30,000 ユーロかかる。医療機器が医薬品を伴うものであれば、費用はさらにその 2 倍になる。認証の対象となる製品パターンが多ければ多いほど、認証費用も増加する。

以上の費用は純粋な認証手続費用である。コスト計算の際はその他に、5 年間の監督監査の実施が義務付けられていることを考慮しなければならない。品質保証システム等の監査は

製造の行われている場所で実施されるため、外国の製造業者には、加えて渡航費及びこれに類するコストが発生する。

指定機関は互いに競合関係にあるため、製造業者は監督・監査等全てのサービス業務を含む種々のオファーを吟味するべきである。

4. 医療機器の流通開始届出

医療機器を流通させるには、適合性評価手続実施とならんで、医療機器法第 25 条と 30 条に基づき、所轄州官庁への届出が必要となる。

届出はオンラインでのみ可能であり、ドイツ医療資料情報機構 (DIMDI: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information)のホームページ（www.dimdi.de）に掲載の指定書式を用いる（医療機器法第 33 条）。届出の手数料は発生しない。医療機器情報システム(Deutsches Informationssystem Medizinprodukte, DIMDI)は医療機器分野の中央管理システムであり、届出のうちのいくつかは、この文書管理システム内でのみ処理される。届出の受理から２～３週間以内に、DIMDIデータバンクから製造業者に州官庁の認可通達が届く。（流通届出所轄州官庁リストは 5.参照）

認可前に、所轄州官庁が製品責任者に連絡を取ることがしばしばある。これは製品の情報を得ると共に不明な点を明らかにする目的のものだが、規定にはなく、当該官庁担当者の判断によるものである。危険性の低い等級 1（滅菌指定、計測機能ともなし）の製品の場合は、当局側からの照会なしに申請が受理されることも少なくない。

州官庁による認可済み医療機器に対する無作為抽出の検査は定期的に行われ、その際には当該製品に関する書類が詳細に審査される。.

指定機関による認証が必要な製品の場合は、届出に際して当局が製品責任者に連絡を取ることは稀である。これは、製品の認証が指定機関により十分な審査に基づき実施されているとの判断によるものである。

医療機器情報システム(DIMDI)上での医療機器の流通開始届

医療機器法 25 条及び 30 条に則る医療製品の流通開始届は、DIMDI のオンライン文書管理システム上で行われる。届出ならびにその後の変更届けはドイツ語で行われる。届出の詳細は以下のホームページに記載されている（ドイツ語のみ）。

http://www.dimdi.de/static/de/mpg/ismp/mp_erfassung/de/mp_ivd/anzeigende/organigramm.pdf

届出は、次の手順を踏んで行われる。

- 医療機器情報システム(DIMDI)のユーザーコード申請
- 医療機器流通責任者の初回住所登録
- 医療機器の初回登録

ユーザーコードの取得後、利用者には同システムへのログインが常時可能となる。申請手続の処理過程で、利用者(流通責任者)の提出した届出に書類番号とコードが付される。当該届出に関する事後の変更は、この番号を用いて行われる。

ユーザーコードにより、医療機器情報システム(DIMDI)のデータバンク利用が可能になる。70 を超えるデータバンクには多数のドイツ語専門文献が備えられている。

後日の製品に関する変更、医療機器保守受託人の変更、住所の変更、製品登録の取り消しなどの変更も、このシステム経由で行われる。

5. 所轄官庁

医療機器の流通開始届出と医療機器監督の所轄官庁

ドイツでは、医療機器の流通開始届出受付と医療機器法遵守の監督の所轄は、州官庁にある。官庁の管轄領域は連邦州ごとの医療機器管轄規定（Medprod-ZustVO: Medizinproduktezuständigkeitsverordnung）に定められている。所轄州官庁の名称や組織は州により異なるが、医療機器の届出手続には連邦州による差はほとんどない。

監督官庁は医療機器に異常が認められた場合の検査のみならず、製造者の元で抜き打ち的に技術文書と製造条件の検査も実施する。欧州外の製造業者が欧州経済地域内で委任代理人を指名しなければならないのはそのためで、代理人は最新の技術文書を管理し、官庁に対する窓口の役割を引き受ける。

製品の流通開始の申請先官庁は、以下に示すリンクで検索可能である。所轄州官庁は、連邦州別に、官庁コードを付して列挙されている。医療機器情報システム(DIMDI)上で申請する際に、このコードを入力する。

面積の広い州では所轄州官庁の数が多いが、一州に１官庁のみの州もある。また、能動型医療機器と非能動型医療機器の申請を別の官庁が担当する州もあれば、全機器を 1 官庁で扱う州もある。官庁の所轄部門も、営業監督庁であったり、環境庁であったりと、さまざまである。バイエルン州は州内の７行政府に、能動型医療機器と非能動型医療機器の申請部署を分けて設けており、官庁の数は 14 に上る。下にその一部を例示した。行政府営業監督庁が能動型機器を、行政府が非能動型機器を扱っていることが、オーバーバイエルン行政区の例から明らかである。他方、ザールラント州は１官庁を置いているのみで、同部署で全機器を扱う。

流通開始届所轄州官庁リスト(ドイツ語)： www.dimdi.de/static/de/mpg/adress/behoerden/beh-liste.htm

表 5：流通開始届の所轄州官庁の例

バイエルン州の例（一部官庁のみ掲載）

コード	官庁	能動型医療機器	非能動型医療機器	測定機能付機器	能動型体外診断	非能動型体外診断	
DE/CA52	シュヴァーベン行政府営業監督庁 Regierung von Schwaben Gewerbeaufsichtamt	○		○	○		Morellstraße 30d 86159 Augsburg Tel: +49 821 32701 Fax: +49 821 3272700 E-Mail :gaa@reg-schw.bayern.de
DE/CA54	オーバーフランケン行政府営業監督庁 Regierung von Oberfranken Gewerbeaufsichtamt	○		○	○		Oberer Bürglaß 34-36 96450 Coburg Tel: +49 9561 74190 Fax: +49 9561 7419100 E-Mail :medizinprodukte-gaa@reg-ofr.bayern.de
DE/CA55	ニーダーバイエルン行政府営業監督庁 Regierung von Nieder-bayern Gewerbeaufsichtamt	○		○	○		Neustadt 480 84028 Landshut Tel: +49 871 8040 Fax: +49 871 804219 E-Mail :gaa-mpg.vorkommnisse@reg-nb.bayern.de
DE/CA57	オーバーバイエルン行政府営業監督庁 Regierung von Oberbayern Gewerbeaufsichtamt	○		○	○		Maximilianstr. 39 80534 München Tel: +49 89 21761 Fax: +49 89 21763121 E-Mail :dimdiml@reg-ob.bayern.de
DE/CA61	オーバーバイエルン行政府 Regierung von Oberbayern		○			○	Heßstraße 39 80797 München Tel: +49 89 21760 Fax: +49 89 21762914 E-Mail : medizinprodukteanzeigeverfahren@reg-ob.bayern.de
DE/CA62	ニーダーバイエルン行政府 Regierung von Nieder-bayern		○			○	Regierungsplatz 540 84028 Landshut Tel: +49 871 80801 Fax: +49 871 80801002 E-Mail :poststelle@reg-nb.bayern.de

ザールラント州の例

コード	官庁	能動型医療機器	非能動型医療機器	測定機能付機器	能動型体外診断	非能動型体外診断	
DE/CA70	州環境・労働保護庁 Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz	○	○	○	○	○	Don-Bosco-Straße 166119 Saarbrücken Tel:+49 681 85000 Fax:+49341 6973110

出典：www.dimdi.de/static/de/mpg/adress/behoerden/beh-liste.htm

医薬品医療機器連邦研究所（BfArM）

医薬品医療機器連邦研究所（BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte）はドイツ連邦保険・健康省内に置かれた連邦上級官庁である。

医薬品医療機器連邦研究所ホームページ：www.bfarm.de

医薬品医療機器連邦研究所（BfArM）の所轄業務は、医療機器の使用の際に発生し得る危険を、中央において把握し評価することである。医療機器使用の際に甚大な危険が発生したり、製品に瑕疵が生じたりした場合、製造者、運用者、使用者はドイツ医療機器情報システム(DIMDI)を通じて医薬品医療機器連邦研究所に報告する義務がある。医薬品医療機器連邦研究所は、個々の医療機器に関する危険性評価を実施し、製品欠陥の改良措置を提案し、対応処置の調整を行う。

6. CE マーク以外の標識

CE マーク以外の安全性と品質を示すマークは、基本的に必要ではなく、その取得には経費が嵩むだけである。医療機器法第 9 条によると、その標識が CE マークと異なった機能を果たす場合のみ、追加的に他のマークを貼付しても良い。追加認証として価値があるのは、例えば製品の環境へのやさしさをアピールする標識である。

したがって、輸入業者でも、小売業者でも、医療機器を扱うドイツの販売業者は、CE マークのみを、また場合によっては法定健康保険の補助器具目録（7 .3.参照）への登録を、外国製品販売のための前提条件としている。

指定機関によっては、ＣＥマークに加えて、ＧＭ（検査済み医療機器 Geprüftes Medizinprodukt）マークを発行しているところもある。しかし、これはあくまでも任意で付加する標識である。

環境負荷の特に少ない製品・サービスに交付される標識であるブラウアーエンゲルのホームページを以下に記す。www.blauer-engel.de.

7. その他の規則

7.1. 製造物責任

医療機器法（MPG:Medizinproduktegesetz）と製造物責任法（PHG: Produkthaftungsgesetz）は、医療機器使用の際に患者に発生した損害の責任について定めている。製造業者または販売業者は使用者（医師）に対して責任を負い、同様に使用者は最終消費者（患者）に対する責任を負う。医療機器の瑕疵により、もしくは不適正な使用から患者に損害が生じた場合、損害補償額を調整するために、因果関係が立証されなければならない。製造物責任は、製品に自らの名称、商標を表示し、流通責任者（流通責任者については → 2.3.）として事業を行う輸入業者、小売業者等にも課せられる。

製造物責任法（ドイツ語）：http://www.ucl.ac.uk/laws/global_law/german-statutes/print_statute.shtml?product_1989

7.2.　製品の瑕疵の届出義務

医療機器安全性計画規定（MPSV:Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung）は、医療機器の安全性にとって重要な観察事項やデータの届出義務を定めている。医療機器法第 5 条で定める製造者、ならびに販売業者や医療機器を扱う全ての職業集団は、医療機器の特徴や性能に変化が認められた場合、医薬品医療機器連邦研究所(BfArM)に届け出る義務を有する。これには、製造者、販売業者に加えて、医師、看護業務スタッフ、医療技術職、検査・監督・認証機関の責任者、医療機関の保守技術員が該当する。届出義務の対象となるのは、特に危険な副作用、安全上の欠陥、機能不良、品質上の瑕疵である。また、製品のマーキング上の瑕疵、取扱説明書の甚大な瑕疵も同様である。

医療機器法第 30 条により、医療機器の流通開始責任者は、流通責任者としての活動開始後直ちに、医療機器の保守受託人(Sicherheitsbeauftragte)を指名し、州所轄州官庁に届け出なければならない。医療機器保守受託人には以下の専門分野での経歴が必要である。

- 自然科学・医療・技術系の大学を修了
- もしくは、それに代わる職業教育修了
- 最低 2 年の職業経験

医療機器保守受託人は、危険性が判明した報告事例を集め、評価し、官庁に届け出て、必要な措置が講じられるよう調整を図る義務がある。

7.3.　法定健康保険の補助器具目録

法定健康保険（GKV: Gesetzliche Krankenkassenversicherungen）では、給付対象の補助器具を登録した目録を作成している。補助器具とは、治療用・介護用医療機器であり、患者処置後の患者の安全を図ること、または障害機能を補うことを目的としている。補助器具に属するものは以下のとおり。

- 身体補填器具
- 整形外科補助器具
- 視覚、聴覚補助器具
- 失禁・ストーマ用品
- 薬剤投与補助器具・吸入器具等の技術製品

法定健康保険は、わずかの例外を除けば、補助器具目録に登録された補助器具のみを費用負担する。補助器具とみなされる医療機器は、補助器具・介護補助器具目録への登録を行うことが薦められる。

製品の補助器具目録への登録は、健康保険同業組合連合会 (IKK: Bundesverband der Innungskrankenkassen)に申請する。

健康保険同業組合のホームページ（ドイツ語）：www.ikk.de

補助器具製造者向け解説ページ(ドイツ語)：http://www.ikk.de/ikk/generator/ikk/fuer-medizinberufe/hilfs--und-pflegehilfsmittel/3366,i=l.html

8. 医療機器輸入時の諸手続

8.1. 関税と税関手続

EU 以外の国で製造された医療機器は、連邦税関の通関手続を通してドイツおよび欧州共同体域内の自由流通市場へ導入される。

ＣＥマークが取得されていない場合は、税関事務局により、当該製品の欧州経済地域およびドイツ市場への導入は認められないことになっている。

通常の医療機器には基本的に関税はかからず、また貿易制限も存在しない。能動型ハイテク・侵襲型・埋め込み型機器（例：人工関節、心臓ペースメーカー、CT スキャナー、放射線療法機器）も、基本的に関税・貿易制限なしに輸入が可能である。

具体的な製品に関しては、連邦税関事務局の税関情報センターで輸入条件の正確な情報を照会することが望ましい。

税関情報センター (Zollinfocenter)

Hansaallee 141
60320 Frankfurt am Main
Tel.: 069-469976-00
Fax: 069-469976-99
E-Mail : info@zoll-infocenter.de

税関手続は以下のステップを経て行われる。

- EU 統一関税(TARIC, Tarif Intégré des Communatués Européennes)の商品コード番号(Codenummer für die Warenkategorie)を探し、 商品の輸入条件に関する情報と所轄税関を調べる。
- 輸入者に付される税関登録番号(Zollnummer)を申請する。
- 商品を税関に届け出る。

製品の輸入条件と商品コード番号は、申請前にオンラインの TARIC システム(Integrierter Tarif der Europäischen Gemeinschaft)で照会可能である。コード番号は、税関手続の際に必要である。

TARIC (英語)に関する情報は以下に記されている：

http://ec.europa.eu/taxation_customs/dds/en/tarhome.htm

TARIC に輸入売上税や付加価値税などのドイツ国内データを加えた電子関税 EZT (Elektronischer Zolltarif)システムがあり、その情報は以下に詳しい（ドイツ語）：

http://auskunft.ezt-online.de/ezto/Welcome.do

商品コード番号(Codenummer für die Warenkategorie)：

商品コード番号については、以下のサイトで詳細情報 (EZT または TARIC) が得られる（ドイツ語）：

http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/d1_zolltarif/b0_aufbau_ezt/index.html

大半の医療機器は、TARIC の 90 番台、XVIII に含まれる。この章には、光学機器、写真・映画用機器、計測機器、検査機器、精密機器、医用・外科用機器やその付属品がまとめられている。84 番台と 85 番台の XVI は機械装置や電気技術利用の機器と付属品を集めており、医療機器の一部はこの段にも含まれる。

当該医療機器に関して、TARIC の商品コードに該当するものがない場合は、製造者は所轄税関に輸入条件を照会することになる。

所轄窓口：

税関手続が行われる所轄税関窓口の所在地は、以下のサイトに掲載されている。

(ドイツ語)：http://zoll.de/service/dienststverz/index.html

ミュンヘン市所在の税関とフランクフルト・アム・マイン空港の税関を事例として示す。

医療機器の税関手続は、基本的にどの税関でも可能である。したがって、商品の受け取り手（輸入業者等）は、自らの事業所に近い税関を指定し、そこで手続を終了できる。フランクフルト空港の場合、空輸貨物を使う貨物税関は、貨物センター別に設けられている（すなわち利用する航空会社や運輸会社により窓口が異なる）。

表 6：税関窓口の事例、ミュンヘン、フランクフルト

ニュルンベルク上級財務局(Oberfinanzdirektion Nürnberg, OFD Nürnberg)管轄
所轄税関／所在地／キー番号
ミュンヘン中央税関 **Hauptzollamt München** Sophienstr. 6 80333 München Postfach 20 09 45 80009 München Tel. (0 89) 59 95-00 Fax (0 89) 59 95-24 88 E-Mail poststelle@hzam1.bfinv.de **7600**
ミュンヘン中央税関 **- ランズベルガー街事務所** **Hauptzollamt München** **- Dienstsitz Landsberger Straße -** Landsberger Str. 124 80339 München Postfach 20 09 45 80009 München Tel. (0 89) 51 09-00 Fax (0 89) 51 09-20 15 E-Mail poststelle@hzam.bfinv.de

E-Mail mkg.muenchen@hzam.bfinv.de E-Mail fks_m@hzam.bfinv.de **7622**
ミュンヘン中央税関 －空港税関 **Hauptzollamt München** **- ZA Flughafen -** Frachtgebäude Modul B, 5. OG 85356 München Postfach 23 20 53 85329 München Tel. (0 89) 9 75-9 07 00 Fax (0 89) 9 75-9 07 06 E-Mail poststelle@hzam-fhf.bfinv.de **7650**
ミュンヘン中央税関 －ガルヒング・ホッホブリュック税関 **Hauptzollamt München** **- ZA Garching-Hochbrück -** Dieselstraße 9 85748 Garching-Hochbrück Postfach 15 58 85743 Garching Tel. (0 89) 48 09 07-0 Fax (0 89) 48 09 07-2 50 E-Mail poststelle@zam.bfinv.de **7602**
ミュンヘン中央税関 ガルヒング・ホッホブリュック税関 －ミュンヘン見本市通関手続事務所 **Hauptzollamt München** **ZA Garching-Hochbrück** **- AbfSt Messe München -** Paul-Henri-Spaak-Str. 8 81829 München Tel. (0 89) 9 49-2 45 91, -2 45 97 Fax (0 89) 9 49-2 45 99 **7632**

コブレンツ上級財務局（**Oberfinanzdirektion Koblenz, OFD Koblenz**）管轄
所轄税関／所在地／キー番号
フランクフルト・アム・マイン空港中央税関 **Hauptzollamt Frankfurt a.M.-Flughafen** Flughafen, Gebäude 201, Tor 13 60549 Frankfurt am Main Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-2 17 31, -7 19 19 Fax (0 69) 6 90-5 01 51 E-Mail poststelle@hzaf-fhf.bfinv.de **3300**
フランクフルト・アム・マイン空港中央税関 －空港監督税関 **Hauptzollamt Frankfurt a.M.-Flughafen** **- ZA Flughafenüberwachung -** 60549 Frankfurt am Main Flughafen, Gebäude 123 Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-5 12 81 Fax (0 69) 6 90-5 94 77

E-Mail leitstelle.vorfeld@hzaf-fhf.bfinv.de **3301**
フランクフルト・アム・マイン空港中央税関 －貨物税関 **Hauptzollamt Frankfurt a.M.-Flughafen** **- ZA Fracht -** Flughafen, Gebäude 453 60549 Frankfurt am Main Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-7 19 19, -7 83 71 Fax (0 69) 6 90-2 58 01 E-Mail poststelle@hzaf-fhf.bfinv.de **3302** 貨物税関 －貨物センター、カーゴ・シティー・ノルト所轄 **ZA Fracht** **- Arbeitsgebiet CCN (CargoCity Nord)** Flughafen, Gebäude 453 60549 Frankfurt am Main Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-7 83 70, -7 83 71 Fax (0 69)6 90-2 58 01 貨物税関 －ルフトハンザ貨物センター 所轄 **ZA Fracht** **-Arbeitsgebiet LCC (Lufthansa Cargo Center)-** Flughafen, Gebäude 451 60549 Frankfurt am Main Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-2 98 31, -5 32 51 Fax (0 69)6 90-5 62 61 貨物税関 貨物センター、カーゴ・シティー・ズート所轄 **ZA Fracht** **-Arbeitsgebiet CCS (Cargo City Süd)-** Flughafen, Gebäude 537 60549 Frankfurt am Main Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-7 27 01, -7 25 50 Fax (0 69)6 90-5 98 14
貨物税関 －国際郵便センター所轄 **ZA Fracht** **-Arbeitsgebiet IPZ (Internationales Postzentrum) -** Flughafen, Gebäude 190 60549 Frankfurt am Main Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-7 10 52, -7 15 19
フランクフルト・アム・マイン空港中央税関 －税関　旅行

Hauptzollamt Frankfurt a.M.-Flughafen **- ZA Reise -** 60549 Frankfurt am Main Flughafen, Terminal Postfach 75 04 63 60534 Frankfurt am Main Tel. (0 69) 6 90-7 25 93, -2 21 24 Fax (0 69) 6 90-5 90 83, -5 90 68 E-Mail poststelle@hzaf-fhf.bfinv.de **3303**

出典：http://zoll.de/service/dienststverz/index.html

税関登録番号（Zollnummer）：

輸出入業者はドイツで税関手続を行うにあたって、税関登録番号を必要とする。税関登録番号は７桁の番号で、連邦関税局から無償交付される。税関登録番号は、税関手続申請に際して必要である。国外在住者が申請を行う際にも、税関登録番号を要する。申請書は下記の対応窓口ATLASに送る。申請用紙は以下のリンクからダウンロードできる。
www.zoll.de/e0_downloads/b0_vordrucke/a0_vordruckgesamtliste/0870en_participant_master_data.pdf

対応窓口
Koordinierende Stelle ATLAS
Hertzstraße 10
76187 Karlsruhe
Postfach 10 02 65
Tel.: 0721/7909-0
Fax: 0721/7909-319

税関登録番号の照会：
Tel.: 0721/7909-200
Fax: 0721/7909-110
E-Mail: poststelle@kostatlas.bfinv.de

税関登録番号交付情報： www.zoll.de/english_version/c0_registration_numbers/index.html

税関手続：

商品の税関手続は、所轄税関に税関手続申請を提出して行う。この申請には、必要な情報と書類を全て添付する。

申請者は、通常、欧州域内在住でなければならす、商品の購入者もしくは輸入業者であることが普通である。

必要なデータは以下のものである。

- 商品の特定（商品名称、商品コード番号、数量）
- 商品の原産地
- 商品の価格
- 場合によっては取引契約

必要書類としては、商業送り状、運送書類などが上げられる。

必要書類に関する詳細情報（ドイツ語）：
http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/c0_zollanmeldung/c0_schriftliche_anmeldung/c0_unterlagen/index.html

申請は、書面もしくは ATLAS システムのオンライン税関申請により行う。

税関当局は、通常の場合、欧州共同体内に在住し、当該商品の輸入に関する現地での応対者となり、公課債務の生じたときに対処できる者を置くことを求めてくる。申請者が時間的もしくは地理的な理由で税関手続を自ら進められないときは、税関手続申請提出の代理人を立てることが出来る。代理人は、たいていの場合は運送会社である。.

申請者に関する情報（ドイツ語）：

www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/c0_zollanmeldung/a0_anmelder/index.html

書面による申請：

所定の統一書式を用いて行う書面による税関手続申請は、ドイツではもっともよく用いられる申請方式である。申請用紙は、EU 共通のコードに準じて記入するよう作成された EU 統一書式である。所定の用紙は専門店で求めるか、商工会議所(Industrie und Handelskammer)に請求する。EU 経済地域内での流通が自由な商品の輸入については、所定書式の中の６、７、８項の記入で足りる。

商工会議所(Industrie und Handelskammer)のリスト：http://www.dihk.de/inhalt/ihk/adressen.pdf

税関手続書式への記入に関する指針(ドイツ語)（連邦財務省）：

http://zoll.de/e0_downloads/b0_vordrucke/a0_vordruckgesamtliste/0781_merkblatt_2007.pdf

税関手続書面申請に関する情報全般（ドイツ語）：

http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/c0_zollanmeldung/c0_schriftliche_anmeldung/index.html

税関手続所定書式への一部項目のみ記入の場合の解説（ドイツ語）：

http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/c0_zollanmeldung/c0_schriftliche_anmeldung/a1_teilsaetze/index.html

ATLASシステムによるオンライン申請：

オンライン申請は統一書式申請に代わる手法である。下記のリンクより書式画面にログインできる（ドイツ語）：

https://www.einfuhr.internetzollanmeldung.de/portal/page/portal/myIZA/IZA

この書式も統一書式であり、必要データ記入後は、所轄の税関に送られる。ただし、申請者は送信した書式をプリントアウトし、申請に必要な書類の提出に税関に出向く必要がある。

オンライン申請の詳細解説(ドイツ語)：:

http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/c0_zollanmeldung/d10_atlas/e01_iza/index.html

完全な電子税関手続を望む場合は、専用ソフトウエア使用による ATLAS の IT 手続を申請しなければならない。IT による手続は、税関申請を頻繁に行う輸入業者等が利用する。

IT税関手続に必要なソフトウエア及び情報（ドイツ語）：
http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/c0_zollanmeldung/d10_atlas/d0_teilnvoraus/index.html

http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a0_zoelle/c0_zollanmeldung/d10_atlas/index.html

製品の安全性検査：

税関当局は、製品が安全性の点で問題がないかどうかについて、無作為抽出の検査を行う。製品の利用の際に危険性がないか、これは安全性が要求される製品に CE マークなど現行の標識が添付されているかどうかの検査である。現行の安全基準を満たさない疑いがある場合は、税関は税関手続を中止し、所轄の監督官庁に通告する。

製品安全性規定と税関の任務に関する情報：

http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/d0_verbote_und_beschraenkungen/c0_schutz_menschl_gesundh/h0_produktsicherheit/index.html

8.2. 輸入取引高税（輸入付加価値税）

ドイツでは医療機器の売買に売上高税（付加価値税とも呼ばれる）が、また輸入時には付加価値税の一種である輸入取引高税が課される。

ドイツの付加価値税率は 2007 年 1 月以降 19%であるが、食品、書籍、雑誌等の特定の商品には軽減税率 7%が適用されている。医療機器部門では以下の製品に 7%の軽減税率が適用される。

- エンジン付き・なしを問わず、障害者の移動手段である車椅子とその他の乗り物や装置
- 身体補填器具と整形外科用装置
    - 人工関節（部品と付属品は除く）
    - 整形外科装置と松葉杖、医療外科用ベルト、サポーターを含むその他の整形外科器具（部品と付属品は除く）
    - 補装具（部品と付属品は除く）
    - 難聴用補聴器、心臓ペースメーカー、機能障害・欠陥の補助装置、身体取付けもしくは生体埋め込み型装置（部品と付属品は除く）

上記の製品グループの部品と付属品で軽減税率が適用されないものについては、通常の税率 19%が適用される。売上高税(付加価値税)の徴収は所轄税務署が行う。

ヨーロッパ外の国からドイツに商品を輸入する場合にも、輸入取引高税の形で付加価値税が徴収される。輸入品にも売上高税(付加価値税)と同様の 19%と 7%が適用される。

輸入取引高税は、所轄税務署ではなく連邦税関事務局が徴収する。商品輸入が営業目的であれば、輸入企業は商品売却の際に、一度支払った輸入取引高税（付加価値税）をいわゆる前段階税として税から控除できる。

欧州域内市場内の商品流通については、輸入取引高税（付加価値税）は徴収されない。

輸入取引高税（付加価値税）に関するサイト(ドイツ語)：
http://www.zoll.de/b0_zoll_und_steuern/a3_einfuhrumsatzsteuer/index.html

参考文献

1. Invest in Germany (2005): Medical Technology in Germany: Leading Europe
ドイツへの投資（2005）:ドイツの医療技術：欧州を率いる

2. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (Hrsg.) (2005): Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalen Vergleich. Studie im Auftrag des BMBF
連邦教育研究省(編)(2005)：国際比較におけるドイツの医療技術の状況。連邦教育研究省委託研究

3. Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie (2005): Medizinprodukte. Merkblatt zur EU-Richtlinie 93/42/EWG
バイエルン州経済社会資本交通技術省(2005):医療製品。EU 指令 93/42/EEC についての説明書

4. Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) (2003): Die Bedeutung des CE-Zeichens auf Medizinprodukten. Wichtige Informationen für Händler und Einkäufer, Betreiber und Anwender, Patienten
登録法人医療技術連邦連盟(2003)：CE マークの医療製品における意味。販売業者、購入者、運用者および利用者、患者にとっての重要情報

5. mdc medical device certification GmbH (2006): Informationen zur EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte
mbc 医療機器認証有限会社(2006)：医療製品に関する EU 指令 93/42/EEC に関する情報

6. Boenick, U. & Berlin Cert (2004): Konformitätsbewertungsverfahren bei Rehabilitationshilfen und Prothesenpassteilen
U.ベーニック.&ベルリン・ツァート(2006)：リハビリ補助と人工器官接続部分における EC 適合性評価手続

7. Bundesverband Medizintechnologie BVMed e.V. (2006): MedInform-Konferenz: Bedeutung der klinischen Bewertung und Prüfung vonMedizinprodukten nimmt zu
登録法人医療技術連邦連盟(2006)：メードインフォールム会議：医療製品の臨床評価および臨床試験の意義は増している。

8. 税関に関するデータはwww.zoll.de　および税関情報センターへの聞き取りに基づく。

Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma

Ulrike F. Koenigbauer, Ted Eastlund, and John W. Day

BACKGROUND: Lipid-enveloped viruses such as HIV, HBV, and HCV can be inactivated by treatment with solvents and detergents. HAV and human parvovirus B19 lack lipid envelopes and are not inactivated. Solvent/detergent-treated pooled plasma (S/D plasma) contains neutralizing antibodies, but it is not known whether the parvovirus B19 antibody content is sufficient to prevent transmission of the disease. A patient is described who developed a clinical illness due to parvovirus B19 infection after the infusion of S/D plasma.

CASE REPORT: A 36-year-old woman with myasthenia gravis underwent five plasma exchange procedures from January 15 to January 25, 1999, using albumin, except for 5 units of SD plasma given because of a low fibrinogen level. Four of the 5 units were implicated in a recall after high levels of parvovirus B19 DNA were found in several lots. Two weeks after the infusion, the patient developed fatigue, a rash, and severe polyarthralgias. Parvovirus B19 IgG and IgM antibody titers were consistent with an acute infection.

CONCLUSION: Clinically apparent parvovirus B19 infection can follow the use of S/D plasma that contains high levels of parvovirus B19 DNA.

ABBREVIATIONS: IMIG = IM immune globulin; INR = international normalized ratio; IVIG = IV immune globulin; S:CO = signal-to-cutoff; S/D plasma = solvent/detergent-treated pooled plasma.

From the Department of Laboratory Medicine and Pathology and of Neurology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota.

Address reprint requests to: Ulrike F. Koenigbauer, MD, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota Medical School, 609 MMC, 420 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455; e-mail: koeni007@tc.umn.edu.

Received for publication January 12, 2000; revision received April 13, 2000, and accepted April 19, 2000.

TRANSFUSION 2000;40:1203-1206.

Human parvovirus B19, a small nonlipid-enveloped DNA virus, is the causative agent of fifth disease (erythema infectiosum), a mild and usually self-limited childhood disease in which most infections occur between ages 5 and 15.[1] Approximately 40 to 60 percent of adults over 20 years old have protective antibodies.[2] Acute infections in adults usually have a benign course. If symptoms occur, symmetric polyarthralgias are prominent, especially in women, but rash, fever, malaise, and gastrointestinal symptoms can also occur.[3,4] Parvovirus B19 infects erythroid progenitor cells, and, in patients with compensated chronic hemolytic anemias, such as sickle cell disease, thalassemia, or spherocytosis, that can lead to a suppression of erythropoiesis with a sudden severe worsening of anemia.[5] A pregnant woman can transmit the infection to her fetus, causing anemia and heart failure, which can lead to hydrops fetalis and intrauterine death.[6,7] Chronic infection with persistent anemia can occur in patients with immune defects and was reported in patients with HIV infection, congenital immunodeficiency, and malignancies and in organ transplant recipients.[5] However, chronic infection has been observed in a presumably healthy person,[8] and reinfections seem to be possible.[9] Rare manifestations ascribed or linked to B19 infection include meningitis, encephalitis, hepatitis, myocarditis,[5] neuropathies,[10] fibromyalgia,[11] polyarteritis nodosa,[12] and vascular and Schönlein-Henoch purpura.[5]

The main route of parvovirus B19 transmission is thought to be through respiratory droplets. After intranasal inoculation of parvovirus B19 into healthy subjects, viremia was first detected by 6 days, persisted for up to 7 days, and was accompanied by mild symptoms and development of specific antibodies. Rash and arthralgia started to develop by Day 17 or 18 after inoculation.[9]

Parvovirus B19 can be transmitted from asymptomatic blood donors to the recipients of their blood components.[5,13] High rates of seroconversion,[14-19] as well as a few cases of symptomatic illness[20,21] and hypoplastic anemia,[22,23] have been described in patients receiving clotting factor concentrates, which were derived from large plasma pools.[5] The virus is relatively heat-stable, and it resists treatment with solvents and detergents.[13,15,18] B19 DNA was

found by PCR in plasma-derived clotting factor concentrates from various manufacturers and treated with different virus-inactivation methods by many investigators.[24-29] Clinically evident transfusion-transmitted B19 infection, however, is infrequent, even in susceptible hosts such as HIV-infected hemophilia patients receiving clotting factor concentrates.[5] There have been at least two reports of transfusion-transmitted parvovirus infection from single-donor components, namely RBCs[30] and platelets.[31]

We describe a case of symptomatic parvovirus B19 infection after the infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma (S/D plasma), which was subsequently implicated in a voluntary recall after high levels of infectious parvovirus B19 DNA were detected in the corresponding plasma lots.

CASE REPORT

The patient is a 36-year-old woman with a 10-month history of myasthenia gravis that was poorly responsive to mestinon, prednisone, and azathioprine, as well as to IV immune globulin (IVIG), which had been administered on December 10 and 11, 1998. She also had a history of Hashimoto's thyroiditis and systemic lupus erythematosus with only mild arthralgias in the past that were readily treated with ibuprofen. She did not have any dermatologic manifestations. As treatment for her myasthenia gravis, she underwent five plasma exchange procedures from January 15 to January 25 using 2300 to 2900 mL of 5-percent albumin (Buminate 5%, Baxter Healthcare Corp., Glendale, CA; Albumarc 5%, Baxter; and Albutein 5%, Alpha Therapeutic Corp., Los Angeles, CA) as exchange fluid, which resulted in mild improvement of her proximal muscle weakness. The medications the patient received during the period of the plasma exchange procedures were azathioprine, mestinon, thyroxine, and estrogen. Her fibrinogen level was 98 mg per dL before the fourth procedure, and, even though she had no bleeding, she was given a total of 5 units (1000 mL total volume) of S/D plasma (PLAS+SD, V.I. Technologies, Melville, NY) at the end of her fourth and fifth treatment. Preprocedure international normalized ratio (INR) and partial thromboplastin time were in the normal range, and platelet counts were 159 and 166 × 10^9 per L. Fibrinogen was 145 mg per dL on January 25, 1999. Her Hb level ranged from 10.7 to 11.5 g per dL and her WBC count from 5.1 to 6.7 × 10^9 per L. One unit of S/D plasma infused on January 22, 1999, and all 3 units infused on January 25, 1999, were implicated in a subsequent recall of S/D plasma lots conducted by the American Red Cross after high levels of infectious parvovirus B19 DNA had been detected by the manufacturer in several lots.

We subsequently interviewed the patient, who reported that, during the second week of February, approximately 2 to 3 weeks after receiving S/D plasma, she had developed an illness, that began with mild rhinorrhea and fatigue. This was followed by severe generalized symmetric polyarthralgias that were poorly relieved by ibuprofen and a lacy erythematous rash on her extremities, which lasted about 7 days. She had no fever, sore throat, or gastrointestinal symptoms. When her symptoms started to resolve, she resumed work and was tested for parvovirus B19 antibodies on February 19, 1999. Her test results were positive for IgM and IgG. The signal-to-cutoff (S:CO) ratio for IgM was 1.68 and that for IgG was 1.49. A S/CO of ≥1.20 is interpreted as positive. The antibody test used was an EIA (Microbiology Reference Laboratory, Cypress, CA) with confirmation testing of IgM antibodies by an indirect immunofluorescence assay (Microbiology Reference Laboratory). On a follow-up test on May 27, 1999, performed in the same laboratory with the same test system, the IgM was no longer positive (IgM, 0.89 S/CO) and IgG rose to 5.42 S/CO, which is consistent with a recent infection. She recalled no history of contact with others infected with or recently exposed to parvovirus B19 infection. Her illness resolved without further treatment. Two weeks after her illness, her blood counts were similar to those performed previously: platelet count 206 × 10^9 per L, WBC count 5.3 × 10^9 per L, and Hb 10.9 g per dL.

DISCUSSION

Treatment of plasma with the solvent tri(n-butyl)phosphate and the detergent Triton-X 100 inactivates lipid-enveloped viruses such as HIV, HBV, and HCV.[32] Viruses such as HAV or parvovirus B19 that lack the lipid envelope are not inactivated. Because S/D plasma is prepared from the blood of donors who are representative of the general community, about half of the units of donated plasma contain antibodies to parvovirus. Neutralizing antibodies are therefore contained in S/D plasma, which is derived from pooled plasma from up to 2500 volunteer donations. These antibodies could potentially prevent infection in the recipient. However, the amount of antibody needed to prevent transmission by a blood component containing parvovirus B19 has not been established.[33]

IVIG is recommended as therapy in chronic parvovirus B19 infection,[34,35] as it has effectively eliminated viremia and symptoms.[31] The amount of antibody required to protect against or cure parvovirus B19 infection with IVIG is not known, and one possible parvovirus transmission from IVIG has been reported.[36] Using PCR, B19 DNA has been detected in 3 of 4 lots of IM immune globulin (IMIG) and 3 of 15 lots of IVIG by one group,[28] whereas McOmish et al.[27] did not find B19 DNA in 10 lots of IVIG preparations. Our patient had received two infusions of IVIG to treat myasthenia gravis approximately 60 days before the onset of her symptoms. Because rash and arthralgias occur 2 to 3 weeks after infection by the virus,[9] IVIG is unlikely to be the cause

of her parvovirus infection. Passive acquisition of the antibody from either IVIG or S/D plasma would not explain her seroconversion pattern of a declining IgM parvovirus antibody and a rising IgG level.

Our patient received albumin during the course of her treatment, and this should be considered as a potential source of the infection. Saldanha et al.[28] found parvovirus B19 DNA in 1 to 3 of 12 lots of albumin, which contained the lowest levels of B19 DNA of various tested blood components (<10^2-10^3 genome equivalents/mL). Higher levels were found in IVIG, IMIG, and clotting factor concentrates that had levels of 10^4 to 10^6 genome equivalents per mL. In contrast, Lefrère et al.[37] had negative results in all 29 albumin batches from two manufacturers. It is interesting that B19 DNA has also been found in 5 of 30 lots of recombinant factor VIII concentrates that were not derived from human plasma.[38] This finding was attributed to the albumin used as stabilizer.

The presence of B19 DNA in plasma derivatives, especially if in low concentrations, does not mean that these products can transmit infection, as the viability of the virus may have been destroyed during processing.[24,26-29] This may explain the results of PCR testing, which did not correlate with infectivity assays in factor VIII concentrates spiked with canine parvovirus before terminal dry-heat treatment.[39] B19 DNA is infrequently found in albumin, and, when it is detected, the B19 DNA content is low. In addition, albumin is heat-treated for 10 hours at 60°C, which results in a reduction of at least 10^4 genome equivalents.[28] Conversely, the parvovirus B19 content of some of the S/D plasma lots used in our case was reported by the manufacturer to be greater than 10^7 genome equivalents per mL, which was the level that was found by the manufacturer to have caused B19 viremia and seroconversion in healthy subjects. Thus, we do not consider albumin to be the source of parvovirus infection in our patient.

Our patient had been diagnosed with systemic lupus erythematosus 2 years previously, on the basis of antinuclear antibodies and mild arthralgias that were readily treated with ibuprofen. Before her recent parvovirus infection, she had never had severe joint pain, lupus skin eruptions, or any other severe manifestation. The rash she developed during her acute illness after S/D plasma treatment was not suggestive of lupus, and her severe symmetric polyarthralgias were consistent with acute parvoviral infection.

Plasma was infused to our patient at the end of her fourth plasma exchange, because of a fibrinogen level below 100 mg per dL found before the plasma exchange. The patient was not bleeding and the hypofibrinogenemia was due to the use of albumin as a replacement fluid. S/D plasma was also given at the end of her fifth exchange, despite the absence of bleeding and a fibrinogen level above 100 mg per dL. This was inappropriate, and we have lowered our threshold to 50 mg per dL in nonbleeding patients.

Viremia in asymptomatic blood donors is of concern, especially in connection with S/D plasma derived from large pools. Titers of 5×10^{10} genome equivalents per mL have been found in some donors.[27] The prevalence of viremia in healthy blood donors has been studied by several groups with variable results that depend on the sensitivity of the assay; the rates are generally higher during epidemics.[25] In a study of 20,000 donors, the prevalence of B19 DNA detected by PCR was 1 per 3,300,[27] and, during an epidemic in Japan, it was as high as 1 per 167.[40] A more recent study in which US voluntary blood donors were screened for B19 DNA indicated a prevalence of 0.1 percent (11/9,568).[41] Therefore, most plasma pools from which S/D plasma is manufactured will contain parvovirus B19 DNA. Subsequent to the recall and in conjunction with the FDA, the S/D plasma manufacturer has instituted steps whereby all lots are now screened by PCR for parvovirus B19 DNA. Lots containing viral loads that have been associated with seroconversion in healthy volunteers are no longer distributed. S/D plasma released for transfusion may contain parvovirus B19 DNA and specific antibodies, but the B19 DNA antibody titers, if present, are at low levels that did not lead to seroconversion in experimental subjects. The S/D plasma is therefore considered noninfectious.

We conclude that our patient's clinical illness, which was consistent with parvovirus infection and accompanied by seroconversion, was acquired via infusion of S/D plasma containing high levels of parvovirus B19.

REFERENCES

1. Anderson LJ. Role of parvovirus B19 in human disease. Pediatr Infect Dis J 1987;6:711-8.
2. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1986;24:522-6.
3. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, et al. Human parvovirus arthropathy. Lancet 1985;1:419-21.
4. Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. Arch Intern Med 1989;149:1153-6.
5. Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. Transfus Med Rev 1999;13:194-204.
6. Anand A, Gray ES, Brown T, et al. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. N Engl J Med 1987;316:183-6.
7. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. BMJ 1990;300:1166-70.
8. Faden H, Gary GW, Anderson LJ. Chronic parvovirus infection in a presumably immunologically healthy woman. Clin Infect Dis 1992;15:595-7.

9. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. J Infect Dis 1985;152:257-65.
10. Denning DW, Amos A, Rudge P, et al. Neuralgic amyotrophy due to parvovirus infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:641-2.
11. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. Arthritis Rheum 1991;34:1319-24.
12. Corman LC, Dolson DJ. Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 infection (letter). Lancet 1992;339:491.
13. Luban NL. Human parvoviruses: implications for transfusion medicine. Transfusion 1994;34:821-7.
14. Azzi A, Ciappi S, Zakrzewska K, et al. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. Am J Hematol 1992;39:228-30.
15. Peerlinck K, Goubau P, Reybrouck R, et al. Parvovirus B19 antibodies in patients with haemophilia A. Thromb Haemost 1995;73:555-6.
16. Bartolomei CO, Azzi A, Morfini M, et al. Human parvovirus infection in haemophiliacs first infused with treated clotting factor concentrates. J Med Virol 1988;25:165-70.
17. Grosse-Bley A, Eis-Hübinger AM, Kaiser R, et al. Serological and virological markers of human parvovirus B19 infection in sera of hemophiliacs. Thromb Haemost 1994;72:503-7.
18. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100°C heat after lyophilization. Transfusion 1997;37:517-22.
19. Williams MD, Cohen BJ, Beddall AC, et al. Transmission of human parvovirus B19 by coagulation factor concentrates. Vox Sang 1990;58:177-81.
20. Lyon DJ, Chapman CS, Martin C, et al. Symptomatic parvovirus B19 infection and heat-treated factor IX concentrate (letter). Lancet 1989;1:1085.
21. Yee TT, Lee CA, Pasi KJ. Life-threatening human parvovirus B19 infection in immunocompetent haemophilia. Lancet 1995;345:794-5.
22. Matsui H, Sugimoto M, Tsuji S, et al. Transient hypoplastic anemia caused by primary human parvovirus B19 infection in a previously untreated patient with hemophilia transfused with a plasma-derived, monoclonal antibody-purified factor VIII concentrate. J Pediatr Hematol Oncol 1999;21:74-6.
23. Morfini M, Longo G, Rossi FP, et al. Hypoplastic anemia in a hemophiliac first infused with a solvent/detergent treated factor VIII concentrate: the role of human B19 parvovirus. Am J Hematol 1992;39:149-50.
24. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH. Parvovirus B19 DNA contamination in coagulation factor VIII products. Thromb Haemost 1999;81:476-7.
25. Prowse C, Ludlam CA, Yap PL. Human parvovirus B19 and blood products. Vox Sang 1997;72:1-10.
26. Lefrère JJ, Mariotti M, Thauvin M. B19 parvovirus DNA in solvent/detergent-treated anti-haemophilia concentrates. Lancet 1994;343:211-2.
27. McOmish F, Yap PL, Jordan A, et al. Detection of parvovirus B19 in donated blood: a model system for screening by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1993;31:323-8.
28. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. Br J Haematol 1996;93:714-9.
29. Zakrzewska K, Azzi A, Patou G, et al. Human parvovirus B19 in clotting factor concentrates: B19 DNA detection by the nested polymerase chain reaction. Br J Haematol 1992;81:407-12.
30. Zanella A, Rossi F, Cesana C, et al. Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. Transfusion 1995;35:769-72.
31. Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, et al. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. Transfusion 1997;37:947-52.
32. Piet MP, Chin S, Prince AM, et al. The use of tri(n-butyl)phosphate detergent mixtures to inactivate hepatitis viruses and human immunodeficiency virus in plasma and plasma's subsequent fractionation. Transfusion 1990;30:591-8.
33. Rollag H, Solheim BG, Svennevig JL. Viral safety of blood derivatives by immune neutralization. Vox Sang 1998;74(Suppl 1):213-7.
34. Koch WC, Massey G, Russell CE, et al. Manifestations and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. J Pediatr 1990;116:355-9.
35. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, et al. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. J Clin Invest 1989;84:1114-23.
36. Erdman DD, Anderson BC, Torok TJ, et al. Possible transmission of parvovirus B19 from intravenous immune globulin. J Med Virol 1997;53:233-6.
37. Lefrère JJ, Mariotti M, De la Croix I, et al. Albumin batches and B19 parvovirus DNA. Transfusion 1995;35:389-91.
38. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, et al. Parvovirus B19 DNA is frequently present in recombinant coagulation factor VIII products (letter). Thromb Haemost 1996;76:1120.
39. Hart HF, Hart WG, Crossley J, et al. Effect of terminal (dry) heat treatment on non-enveloped viruses in coagulation factor concentrates. Vox Sang 1994;67:345-50.
40. Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, et al. Incidence of human parvovirus B19 DNA detection in blood donors. Br J Haematol 1995;91:1017-8.
41. Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. Vox Sang 1998;75:97-102.

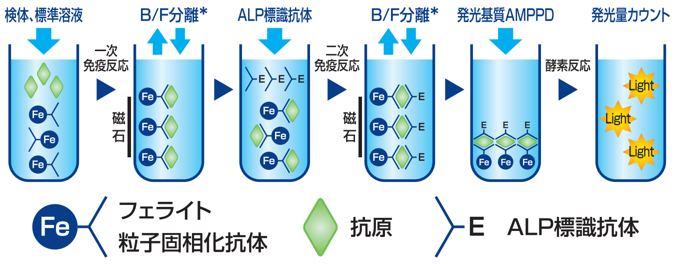
血液製剤の安全性の向上について

日本赤十字社では血液製剤の安全対策として、①献血受付時の問診、②血清学的検査(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、HIV-1,2抗体、HTLV-1抗体、梅毒トレポネーマ抗体、ヒトパルボウイルスB19)、③核酸増幅検査(NAT:HBV、HCV、HIV)、④新鮮凍結血漿及び血漿分画製剤の原料血漿の6ヵ月間の貯留保管等を実施しています。
2008年8月、血清学的検査を凝集法から化学発光酵素免疫法(CLEIA法)へ変更し、また、NATについても新NATシステムへ切り替え、当該システムによる検査を開始しました。

●血清学的検査(CLEIA法)

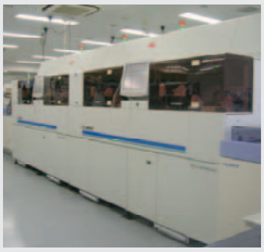
■測定原理

固相化抗体とALP標識抗体で検体中の抗原を挟み抗原抗体複合体を形成させる。ALP標識抗体と基質との反応で発光させ、発光量をカウントする。



*B/F分離:抗原と抗体が結合しているものと結合していないものを分離する。

■検査機器システム



感染症検査の判定の効率化、均一化を目的として従来の凝集法に替わり化学発光酵素免疫法(CLEIA法)を2008年1月より九州血液センターから順次導入し、同年8月までに全国10ヵ所すべての検査実施施設への導入が完了しました。

●核酸増幅検査(NAT)

■検出感度

ウイルスの種類	平均検出感度
HBV	3.2 IU/mL
HCV	12.4 IU/mL
HIV-1 Group M	41.8 IU/mL
HIV-1 Group O	93.7 copies/mL
HIV-2	2.0 copies/mL

ロシュ社資料

■検査機器システム



新NATシステムは、核酸抽出から増幅、検出まで1台で行う全自動タイプで、従来システムより感度が向上しました。また、HIV-1グループO及びHIV-2の検出も可能となりました。

➡これらの変更により 血液製剤の安全対策をこれまで以上に充実します。

●日本における輸血後肝炎の推移

